

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6214551号  
(P6214551)

(45) 発行日 平成29年10月18日 (2017.10.18)

(24) 登録日 平成29年9月29日 (2017.9.29)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 I O 6 C

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/538 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/538

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 19 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-546500 (P2014-546500)  
 (86) (22) 出願日 平成24年12月13日 (2012.12.13)  
 (65) 公表番号 特表2015-500318 (P2015-500318A)  
 (43) 公表日 平成27年1月5日 (2015.1.5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/075328  
 (87) 国際公開番号 W02013/087744  
 (87) 国際公開日 平成25年6月20日 (2013.6.20)  
 審査請求日 平成27年11月13日 (2015.11.13)  
 (31) 優先権主張番号 1161589  
 (32) 優先日 平成23年12月14日 (2011.12.14)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

前置審査

(73) 特許権者 504456798  
 サノファイ  
 フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ  
 ュ・ラ・ボエティ・54  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (72) 発明者 アルクフ、シャントル  
 フランス国、7 5 0 0 8 ・ パリ、リュ・ラ  
 ・ボエティ・54、サノファイ、パテント・  
 デパートメント気付

最終頁に続く

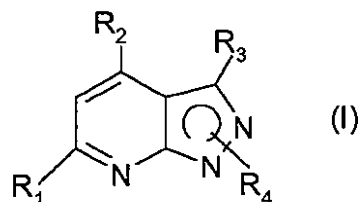
(54) 【発明の名称】 ピラゾロピリミジン誘導体、これらの調製方法およびこれらの治療的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

塩基または酸付加塩もしくは塩基付加塩の形態の、式 (I) :

【化 1】

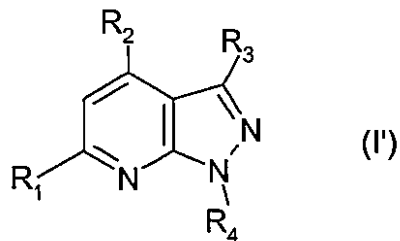


[ 式中、

ピラゾール環は、置換基 R<sub>4</sub> が、

ピリジン環のアルファ位の窒素に結合し得ることを示す、式 (I') )

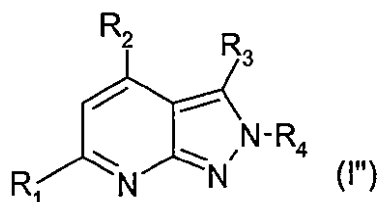
## 【化 2】



のピラゾール環、または、

置換基  $R_3$  が結合する炭素のアルファ位の窒素に結合し得ることを示す、式 (I')

## 【化 3】



のピラゾール環のいずれかを表し、

$R_1$  は、1 以上の置換基で場合により置換された、アリール、ピリジルまたはピラゾリル基を表し、ここで該置換基は、

フッ素原子、

-  $CF_3$  基、

シアノ基、

-  $NR_6R_6'$  基、ここで  $R_6$  および  $R_6'$  は、下記に定義されているとおりであり、

-  $NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、ハロゲン原子および直鎖もしくは分枝型のアルキル基から選択される 1 以上の置換基で場合により置換されており、

-  $CH_2NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、

-  $COR_{12}$  基、ここで  $R_{12}$  は、ヒドロキシル基または -  $NR_6R_6'$  基を表し、 $R_6$  および  $R_6'$  は下記に定義されるとおりであり、

-  $CONR_7R_7'$  基、ここで  $R_7$  および  $R_7'$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成し、

-  $(CH_2)_pNH SO_2CH_3$  基、ここで  $p$  は 0 または 1 を表し、

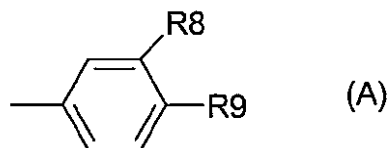
-  $OR_{13}$  基、ここで  $R_{13}$  は直鎖 ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基を表し、および

( $C_2 - C_3$ ) アルキル基

から選択されるか、

または、 $R_1$  は、下記の式 A の二環式基：

## 【化 4】



10

20

30

40

50

(式中、

$R_8$ および $R_9$ は、基(A)が、ジヒドロベンゾイミダゾロニル、インドリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリル基を形成するように、これらが結合する炭素原子と一緒に、窒素原子、酸素原子およびイオウ原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、1以上の直鎖アルキル基で場合により置換される。)

を表し、

$R_2$ は、

- $CF_3$ 基、
- $CHF_2$ 基、または
- $CONHR_5$ 基、ここで $R_5$ は、下記に定義されるとおりである、

10

を表し、

$R_3$ は、

水素原子、

アルコキシメチル基で場合により置換されたアリール基、または  
チエニルおよびピリジル基から選択されるヘテロアリール基、

を表し、

$R_4$ は、

水素原子、または

( $C_1$ )アルキル基、直鎖( $C_3$ )アルキル基、または $-NR_6R_{6'}$ 基または $-NR_7R_{7'}$ 基で置換された直鎖( $C_1 - C_3$ )アルキル基、ここで $R_6$ および $R_{6'}$ は、下記に定義されるとおりであり、 $R_7$ および $R_{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される1以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成する、

20

を表し、

$R_5$ は、

水素原子、

ピリジル基で場合により置換された、直鎖( $C_1 - C_3$ )アルキル基、または  
アリールおよびピリジルから選択される芳香族基、

を表し、

30

$R_6$ および $R_{6'}$ は、同一であっても、または異なってもよく、水素原子または直鎖アルキル基を表す。]

の化合物であって、下記の化合物：

2 - フルオロ - 5 - (3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル)安息香酸；

3 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル)ベンズアミド；

N - [4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル)ベンジル]メタンスルホンアミド；

1 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン；

40

N - [3 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル)フェニル]メタンスルホンアミド；

4 - メチル - 7 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン；

N - [3 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル)ベンジル]メタンスルホンアミド；

6 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン；

50

2 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

ジメチル [ 3 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] アミン ;

6 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

1 - メチル - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ニコチノニトリル ;

4 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸 ;

N , N - ジメチル - 4 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

N , N - ジメチル - 3 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

1 - メチル - 6 - ( 6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

1 - メチル - 3 - フェニル - 6 - ( 6 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

1 - メチル - 6 - ( 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ベンゾチアゾール - 5 - イル - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

N , N - ジメチル - 4 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

6 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ( 6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

N - メチル - 3 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

N - [ 3 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] メタンスルホンアミド ;

3 - フェニル - 6 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イルフェニル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

2 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

5 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ニコチノニトリル ;

2 - フルオロ - 5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸 ;

2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 -

10

20

30

40

50

b] ピリジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;

ジメチル [ 4 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) フェニル ] アミン ;

4 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) フェニルアミン ;

6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

2 - フルオロ - 5 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;

を除く、化合物。

10

#### 【請求項 2】

$R_2$  が、基 :

-  $\text{CHF}_2$  ( $R_3$  のアルファ位にある窒素原子上にある  $R_4$  がメチル基であり、 $R_3$  が水素原子を表す場合を除く)、または

-  $\text{CONHR}_5$ 、ここで  $R_5$  は、水素原子、ピリジル基で場合により置換された直鎖 ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル基、またはアリールおよびピリジルから選択される芳香族基である、を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩もしくは塩基付加塩の形態の、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物。

#### 【請求項 3】

$R_1$  が、1 以上の置換基で場合により置換されたアリール、ピリジルまたはピラゾリル基を表し、ここで該置換基が、

フッ素原子、および

$R_{12}$  がヒドロキシル基を表す -  $\text{COR}_{12}$  基

から選択されることを特徴とする、塩基または酸付加塩もしくは塩基付加塩の形態の、請求項 1 または 2 に記載の式 ( I ) の化合物。

20

#### 【請求項 4】

$R_1$  がアリール基を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩もしくは塩基付加塩の形態の、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

#### 【請求項 5】

$R_2$  が、

-  $\text{CF}_3$  基、

-  $\text{CHF}_2$  基、または

-  $\text{CONHR}_5$  基、ここで  $R_5$  は、水素原子、ピリジル基で場合により置換された直鎖 ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル基、またはアリールおよびピリジルから選択される芳香族基である、

を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩もしくは塩基付加塩の形態の、請求項 1、3 または 4 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

30

#### 【請求項 6】

下記の化合物 :

[ 4 - ( 4 - ジフルオロメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) フェニル ] ピロリジン - 1 - イルメタノン ;

4 - ジフルオロメチル - 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

4 - ジフルオロメチル - 6 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

4 - ジフルオロメチル - 3 - フェニル - 6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

4 - ジフルオロメチル - 6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

[ 3 - ( 4 - ジフルオロメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリ

40

50

- ジン - 6 - イル) フェニル] ピロリジン - 1 - イルメタノン ;  
 4 - ジフルオロメチル - 3 - フェニル - 6 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イルフェニル )  
 - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 ,  
 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸メチルアミド ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 ,  
 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジ  
 ン - 4 - カルボン酸メチルアミド ;  
 4 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジ 10  
 ン - 6 - カルボン酸メチルアミド ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジ  
 ン - 4 - カルボン酸アミド ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4  
 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;  
 5 - ( 4 - カルバモイル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン -  
 6 - イル ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;  
 2 - アミノ - 5 - ( 4 - カルバモイル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b  
 ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸 ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 20  
 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピラ  
 ザロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;  
 5 - ( 4 - カルバモイル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 2  
 - フルオロ安息香酸 ;  
 6 - ( 3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 ,  
 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;  
 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジ  
 ン - 6 - イル ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;  
 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 30  
 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;  
 2 - アミノ - 5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピ  
 ラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;  
 6 - ( 3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H  
 - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;  
 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン  
 - 6 - イル ) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;  
 6 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1  
 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;  
 5 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリ 40  
 ジン - 6 - イル ) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン  
 - 4 - カルボン酸フェニルアミド ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン  
 - 4 - カルボン酸 ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミド ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン  
 - 4 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミド ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン  
 - 4 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド ;  
 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン 50

- 4 - カルボン酸ピリジン - 4 - イルアミド ;
- 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン
- 6 - イル ) - 2 - フルオロベンズアミド ;
- 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 3 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾ
- ロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 2 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピ
- ラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;
- 6 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリ
- ジン - 4 - カルボン酸フェニルアミド ;
- 6 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリ 10
- ジン - 4 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミド ;
- 6 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリ
- ジン - 4 - カルボン酸 ( ピリジン - 3 - イルメチル ) アミド ;
- 6 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 1
- H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸フェニルアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 -
- b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;
- 3 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン
- 6 - イル ) ベンゾニトリル ;
- 4 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン 20
- 6 - イル ) フェニルアミン ;
- 2 - アミノ - 5 - [ 2 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフ
- ルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン
- 6 - イル ) ベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフ
- ルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - [ 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 3 - フェニル - 4 -
- トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリ 30
- ル ;
- 2 - メトキシ - 5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H -
- ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ニコチノニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラ
- ゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;
- 4 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4
- b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニルアミン ;
- [ 3 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 ,
- 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] ジメチルアミン ;
- 2 - アミノ - 5 - [ 3 - フェニル - 1 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 4 -
- トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリ 40
- ル ;
- ジメチル { 3 - [ 3 - フェニル - 1 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 4 - ト
- リフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] フェニル } アミ
- ン ;
- 2 - アミノ - 5 - [ 4 - ジフルオロメチル - 2 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) - 2
- H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - [ 4 - ジフルオロメチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル
- ) - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - [ 4 - ジフルオロメチル - 1 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) - 3
- フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ; 50

2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

ジメチル { 3 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] フェニル } アミン ;

5 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ニコチノニトリル ;

5 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ニコチンアミド ;

2 - アミノ - 5 - ( 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

1 - メチル - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

2 - アミノ - 5 - ( 1 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

ジメチル [ 3 - ( 1 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] アミン ;

ジメチル [ 3 - ( 3 - フェニル - 2 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] アミン ;

2 - アミノ - 5 - [ 4 - ジフルオロメチル - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;

2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 2 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 3 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

1 - メチル - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

2 - アミノ - 5 - [ 4 - ジフルオロメチル - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;

2 - アミノ - 5 - ( 2 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 2 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

ジメチル [ 3 - ( 2 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] アミン ;

6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 1 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

5 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ニコチノニトリル ;

3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

{ 3 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] フェニル } ジメチルアミン ;

3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン

から選択されることを特徴とする、

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物。

10

20

30

40

50



## 【請求項 7】

$R_2$  が  $-CHF_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が、水素原子を除き、先に定義した通りであり、

- 式 (XV) の化合物が、N - ヨードスクシンイミドの存在下で、式 (XVII) の化合物を得るためにヨウ化反応に供され、

- その後、式 (XVII) の化合物が、式  $R_4 - X$  のハロゲン化誘導体の存在下で、式 (XIX) および (XX) の化合物を得るためにアルキル化反応に供され、

- 式 (XIX) および (XX) の化合物が、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下で、式 (XXI) および (XXII) の化合物を得るために、Suzuki カップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に別々に供され、

- 式 (XXI) および (XXII) の化合物が、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下で、 $R_2$  が  $-CHF_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が先に定義した通りであり、 $R_3$  および  $R_4$  が水素原子を表すことは除く、式 (I) の化合物を得るために、Suzuki カップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に別々に供される

ことを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の調製方法。

## 【請求項 8】

$R_2$  が  $-CHF_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_1$  および  $R_3$  が、水素原子を除き、先に定義した通りであり、：

- 式 (XVII) の化合物が、保護基 P の存在下で、式 (XXIII) の化合物を得るためにアルキル化反応に供され、

- 式 (XXIII) の化合物が、式 (XXIV) の化合物を得るために、Suzuki カップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に供され、

- 式 (XXIV) の化合物が、式 (XXV) の化合物を得るために、Suzuki カップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に供され、

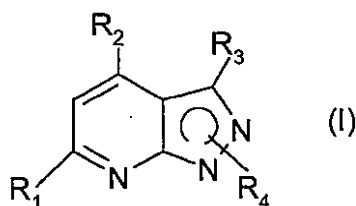
- 式 (XXV) の化合物が、 $R_2$  が  $-CHF_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_1$  および  $R_3$  が先に定義した通りである式 (I) の化合物を得るために脱保護反応に供される

ことを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の調製方法。

## 【請求項 9】

式 (I)：

## 【化 5】

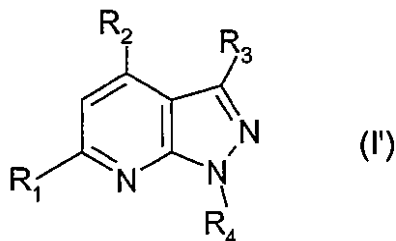


[ 式中、

ピラゾール環は、置換基  $R_4$  が、

ピリジン環のアルファ位の窒素に結合し得ることを示す、式 (I') ]

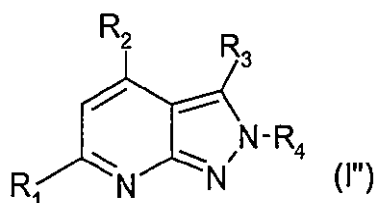
## 【化 6】



のピラゾール環、または、

置換基  $R_3$  が結合する炭素のアルファ位の窒素に結合し得ることを示す、式 (I')

## 【化 7】



のピラゾール環のいずれかを表し、

$R_1$  は、1 以上の置換基で場合により置換された、アリール、ピリジルまたはピラゾリル基を表し、ここで該置換基は、

ハロゲン原子、

-  $CF_3$  基、

シアノ基、

-  $NR_6R_6'$  基、ここで  $R_6$  および  $R_6'$  は、下記に定義されているとおりであり、

-  $NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、ハロゲン原子および直鎖もしくは分枝型のアルキル基から選択される 1 以上の置換基で場合により置換されており、

-  $CH_2NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、

-  $COR_{12}$  基、ここで  $R_{12}$  は、ヒドロキシル基または -  $NR_6R_6'$  基を表し、 $R_6$  および  $R_6'$  は下記に定義されるとおりであり、

-  $CONR_7R_7'$  基、ここで  $R_7$  および  $R_7'$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成し、

-  $(CH_2)_pNH SO_2CH_3$  基、ここで  $p$  は 0 または 1 を表し、

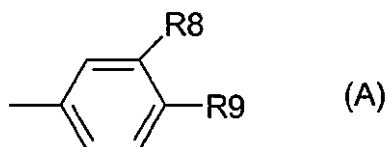
-  $OR_{13}$  基、ここで  $R_{13}$  は直鎖 ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基を表し、および

( $C_1 - C_3$ ) アルキル基

から選択されるか、

または、 $R_1$  は、下記の式 A の二環式基：

## 【化 8】



10

20

30

40

50

(式中、

$R_8$  および  $R_9$  は、これらが結合する炭素原子と一緒に、窒素原子、酸素原子およびイオウ原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、1 以上の直鎖アルキル基で場合により置換される。)

を表し、

$R_2$  は、

- $CF_3$  基、
- $CHF_2$  基、または
- $CONHR_5$  基、ここで  $R_5$  は、下記に定義されるとおりである、

を表し、

$R_3$  は、

- 水素原子、
- アルコキシメチル基で場合により置換されたアリール基、
- シクロアルキル基、または
- チエニルおよびピリジル基から選択されるヘテロアリール基、

を表し、

$R_4$  は、

水素原子、または

-  $NR_6R_{6'}$  基または -  $NR_7R_{7'}$  基で場合により置換された直鎖 ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基、ここで  $R_6$  および  $R_{6'}$  は、下記に定義されるとおりであり、 $R_7$  および  $R_{7'}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成する、

を表し、

$R_5$  は、

水素原子、

ピリジル基で場合により置換された、直鎖 ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基、またはアリールおよびピリジルから選択される芳香族基、

を表し、

$R_6$  および  $R_{6'}$  は、同一であっても、または異なってもよく、水素原子または直鎖アルキル基を表す。]

の化合物またはこの化合物の医薬として許容される酸付加塩または塩基付加塩を含むことを特徴とする医薬品。

#### 【請求項 10】

請求項 9 に記載の医薬品であって、

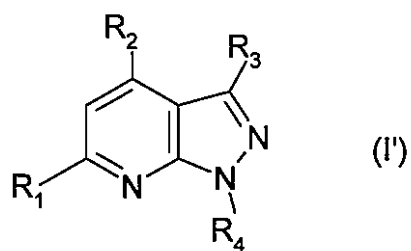
以下：

10

20

30

【表 1】



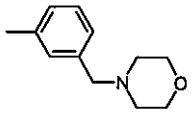
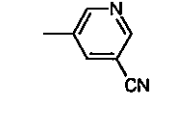
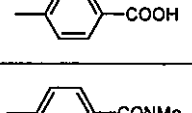
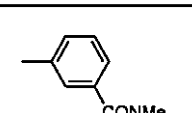
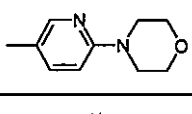
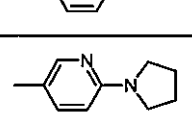
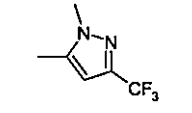
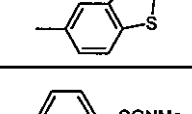
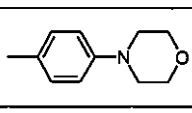
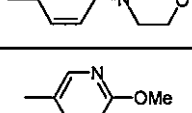
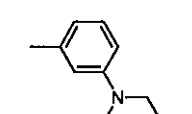
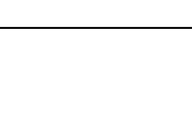


番号	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩
1	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
2	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
3	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
4	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
5	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
6	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
7	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
8	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
9	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
10	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/

10

20

30

40

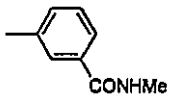
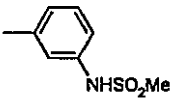
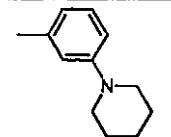
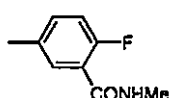
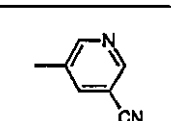
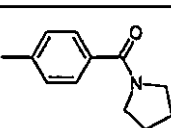
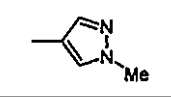
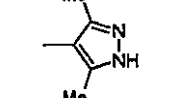
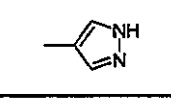
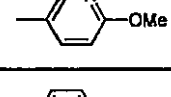
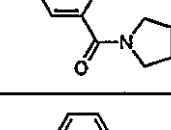
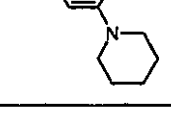
11	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
12	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
13	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
14	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
15	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
16	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
17	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
18	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
19	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
20	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
21	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
22	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
23	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
24	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
25	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl

10

20

30

40

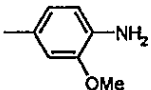
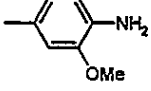
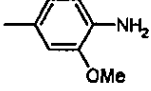
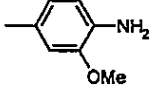
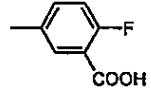
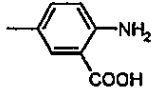
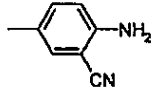

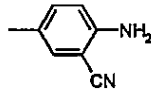
26	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
27	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
28	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
29	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
30	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
31	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
32	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
33	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
34	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
35	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
36	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
37	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl

10

20

30

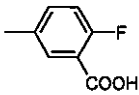
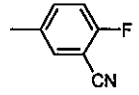
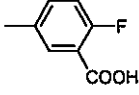
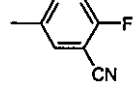
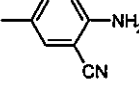
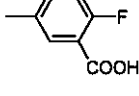
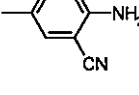
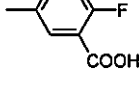
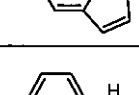
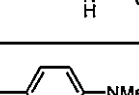
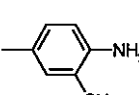
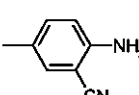
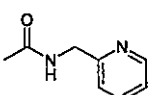
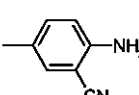
40

39	CONHMe	Ph		H	TFA
40	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA
41	CONHMe	H		H	TFA
42	CONH <sub>2</sub>	H		H	TFA
46	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA
47	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	/
48	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA
49	CONH <sub>2</sub>			H	/

10

20

30

51	CONH <sub>2</sub>	H		H	/
52	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	/
53	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	/
54	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
55	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
56	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
57	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
58	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
59	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
60	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
61	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
62	CONHPh	H		H	HCl
63		H		H	HCl

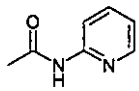
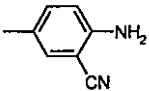
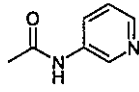
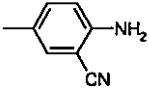
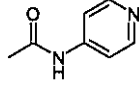
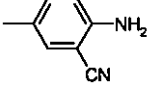
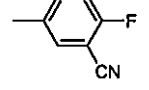
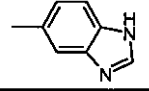
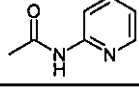
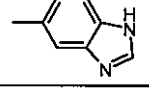
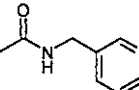
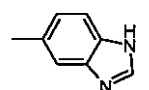
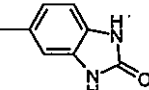
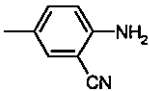
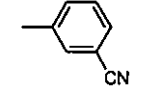
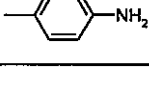
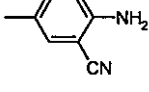
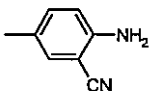
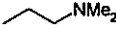
10

20

30

40



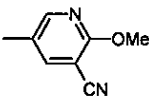
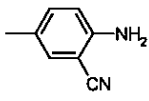
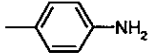
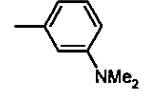
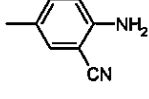
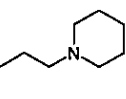
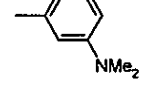
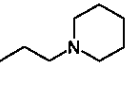
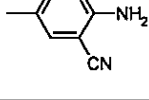
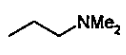
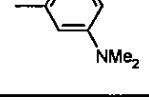
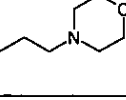
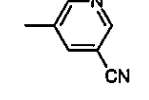
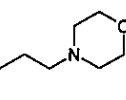
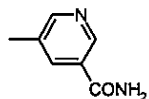
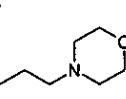
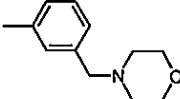
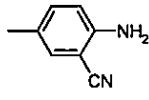
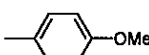
64		H		H	HCl
65		H		H	HCl
66		H		H	HCl
67	CHF <sub>2</sub>	4-Py		Me	/
68	CONHPh	H		H	HCl
69		H		H	HCl
70		H		H	HCl
71	CONHPh	H		H	/
72	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
73	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
74	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
75	CHF <sub>2</sub>	H		H	/
76	CF <sub>3</sub>	Ph			/

10

20

30

40

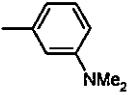
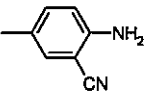
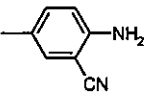
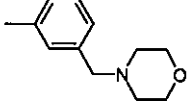
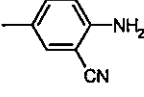
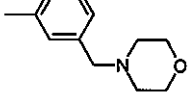
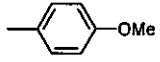
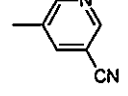
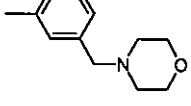
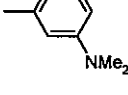
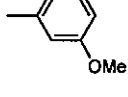
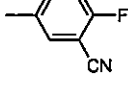
77	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
78	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/
79	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/
80	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/
81	CF <sub>3</sub>	Ph			/
82	CF <sub>3</sub>	Ph			HCl
83	CHF <sub>2</sub>	Ph			/
84	CF <sub>3</sub>	H			/
85	CF <sub>3</sub>	H			/
86	CF <sub>3</sub>	H			/
87	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
88	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
89	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/

10

20

30

40

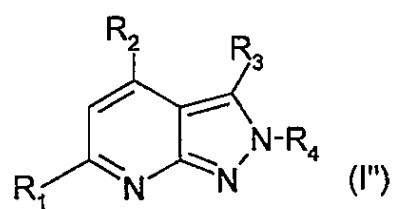
90	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
91	CHF <sub>2</sub>	3-Py		H	/
92	CHF <sub>2</sub>	4-Py		H	/
93	CF <sub>3</sub>	3-Py		Me	/
94	CHF <sub>2</sub>	3MeO-Ph		Me	/
95	CF <sub>3</sub>	H		Pr	HCl
96	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/
97	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
98	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
99	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
100	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
101	CONH <sub>2</sub>	3-Py		H	/

10

20

30

40



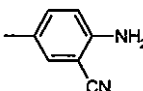
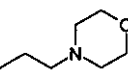
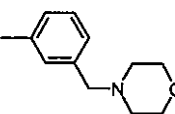
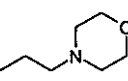
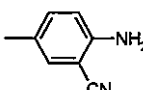
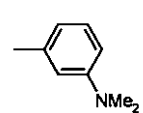
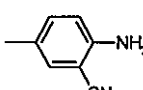
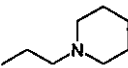
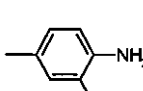
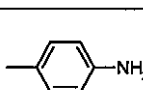
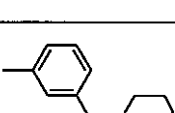
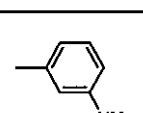
番号	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩
103	CONH <sub>2</sub>	H		Me	TFA
105	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
106	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
107	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
108	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
109	CF <sub>3</sub>	Ph			/
110	CF <sub>3</sub>	Ph			/
111	CHF <sub>2</sub>	H			/

10

20

30

40

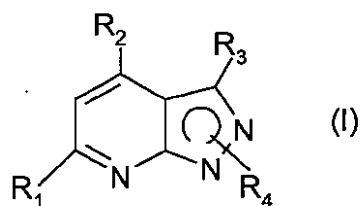
112	CHF <sub>2</sub>	H			/
113	CF <sub>3</sub>	H			/
114	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
115	CF <sub>3</sub>	H		Pr	HCl
116	CHF <sub>2</sub>	H			/
117	CHF <sub>2</sub>	H		Pr	/
118	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/
119	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/
120	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/

の化合物から選択される化合物を含む、医薬品。

【請求項 11】

式 (I) :

【化 9】

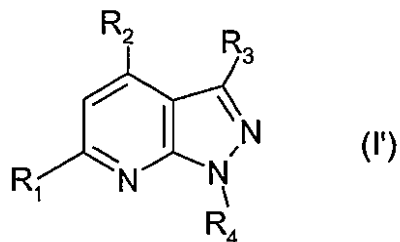


[ 式中、

ピラゾール環は、置換基 R<sub>4</sub>が、

ピリジン環のアルファ位の窒素に結合し得ることを示す、式 (I') ]

## 【化 10】

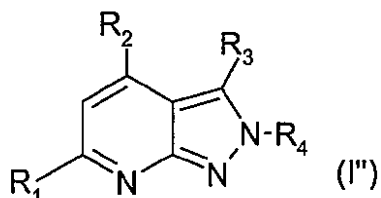


のピラゾール環、または、

10

置換基  $R_3$  が結合する炭素のアルファ位の窒素に結合し得ることを示す、式 (I')

## 【化 11】



のピラゾール環のいずれかを表し、

20

$R_1$  は、1 以上の置換基で場合により置換された、アリール、ピリジルまたはピラゾリル基を表し、ここで該置換基は、

ハロゲン原子、

-  $CF_3$  基、

シアノ基、

-  $NR_6R_6'$  基、ここで  $R_6$  および  $R_6'$  は、下記に定義されているとおりであり、

-  $NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、ハロゲン原子および直鎖もしくは分枝型のアルキル基から選択される 1 以上の置換基で場合により置換されており、

30

-  $CH_2NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、

-  $COR_{12}$  基、ここで  $R_{12}$  は、ヒドロキシル基または -  $NR_6R_6'$  基を表し、 $R_6$  および  $R_6'$  は下記に定義されるとおりであり、

-  $CONR_7R_7'$  基、ここで  $R_7$  および  $R_7'$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成し、

-  $(CH_2)_pNH SO_2CH_3$  基、ここで  $p$  は 0 または 1 を表し、

-  $OR_{13}$  基、ここで  $R_{13}$  は直鎖 ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基を表し、および

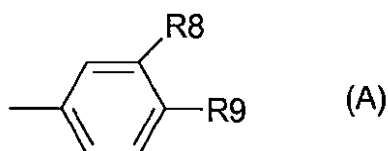
40

( $C_1 - C_3$ ) アルキル基

から選択されるか、

または、 $R_1$  は、下記の式 A の二環式基：

## 【化 12】



50

(式中、

$R_8$  および  $R_9$  は、これらが結合する炭素原子と一緒に、窒素原子、酸素原子およびイオウ原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、1 以上の直鎖アルキル基で場合により置換される。)

を表し、

$R_2$  は、

- $CF_3$  基、
- $CHF_2$  基、または
- $CONHR_5$  基、ここで  $R_5$  は、下記に定義されるとおりである、

を表し、

$R_3$  は、

- 水素原子、
- アルコキシメチル基で場合により置換されたアリール基、
- シクロアルキル基、または
- チエニルおよびピリジル基から選択されるヘテロアリール基、

を表し、

$R_4$  は、

水素原子、または

-  $NR_6R_{6'}$  基または -  $NR_7R_{7'}$  基で場合により置換された直鎖 ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基、ここで  $R_6$  および  $R_{6'}$  は、下記に定義されるとおりであり、 $R_7$  および  $R_{7'}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成する、

を表し、

$R_5$  は、

水素原子、

ピリジル基で場合により置換された、直鎖 ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基、またはアリールおよびピリジルから選択される芳香族基、

を表し、

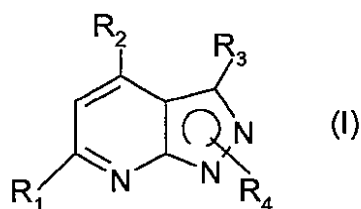
$R_6$  および  $R_{6'}$  は、同一であっても、または異なってもよく、水素原子または直鎖アルキル基を表す。]

の化合物、またはこの化合物の医薬として許容される塩およびさらに少なくとも 1 種の医薬として許容される賦形剤を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 12】

b - FGF の調整が必要な疾患を治療および予防するための医薬品の調製のための、式 (I) :

【化 13】



[ 式中、

ピラゾール環は、置換基  $R_4$  が、

ピリジン環のアルファ位の窒素に結合し得ることを示す、式 (I') ]

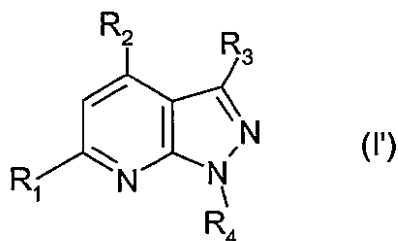
10

20

30

40

## 【化 1 4】

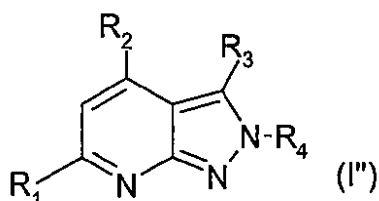


のピラゾール環、または、

10

置換基  $R_3$  が結合する炭素のアルファ位の窒素に結合し得ることを示す、式 (I')

## 【化 1 5】



のピラゾール環のいずれかを表し、

20

$R_1$  は、1 以上の置換基で場合により置換された、アリール、ピリジルまたはピラゾリル基を表し、ここで該置換基は、

ハロゲン原子、

-  $CF_3$  基、

シアノ基、

-  $NR_6R_6'$  基、ここで  $R_6$  および  $R_6'$  は、下記に定義されているとおりであり、

-  $NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、ハロゲン原子および直鎖もしくは分枝型のアルキル基から選択される 1 以上の置換基で場合により置換されており、

30

-  $CH_2NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、

-  $COR_{12}$  基、ここで  $R_{12}$  は、ヒドロキシル基または -  $NR_6R_6'$  基を表し、 $R_6$  および  $R_6'$  は下記に定義されるとおりであり、

-  $CONR_7R_7'$  基、ここで  $R_7$  および  $R_7'$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成し、

-  $(CH_2)_pNH SO_2CH_3$  基、ここで  $p$  は 0 または 1 を表し、

-  $OR_{13}$  基、ここで  $R_{13}$  は直鎖 ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基を表し、および

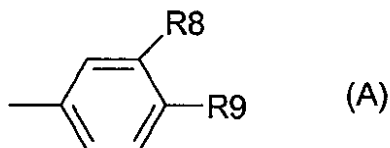
40

( $C_1 - C_3$ ) アルキル基

から選択されるか、

または、 $R_1$  は、下記の式 A の二環式基：

## 【化 1 6】



50



(式中、

$R_8$  および  $R_9$  は、これらが結合する炭素原子と一緒に、窒素原子、酸素原子およびイオウ原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、1 以上の直鎖アルキル基で場合により置換される。)

を表し、

$R_2$  は、

- $CF_3$  基、
- $CHF_2$  基、
- $COOH$  基、または
- $CONHR_5$  基、ここで  $R_5$  は、下記に定義されるとおりである、

10

を表し、

$R_3$  は、

- 水素原子、
- アルコキシメチル基で場合により置換されたアリール基、
- シクロアルキル基、または
- チエニルおよびピリジル基から選択されるヘテロアリール基、

を表し、

$R_4$  は、

- 水素原子、または

-  $NR_6R_6'$  基または -  $NR_7R_7'$  基で場合により置換された直鎖 ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基、ここで  $R_6$  および  $R_6'$  は、下記に定義されるとおりであり、 $R_7$  および  $R_7'$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成する、

20

を表し、

$R_5$  は、

- 水素原子、
- ピリジル基で場合により置換された、直鎖 ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基、または
- アリールおよびピリジルから選択される芳香族基、

を表し、

$R_6$  および  $R_6'$  は、同一であっても、または異なってもよく、水素原子または直鎖アルキル基を表す。]

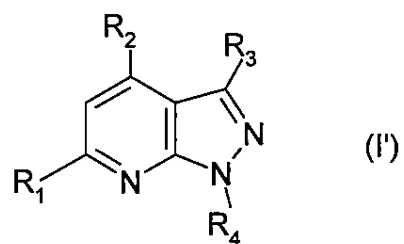
30

の化合物の使用。

#### 【請求項 13】

請求項 12 に記載の化合物の使用であって、  
化合物が以下：

【表 2】



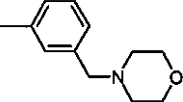
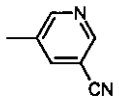
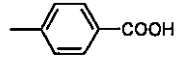
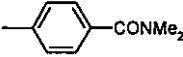
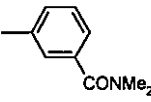
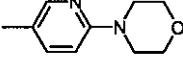
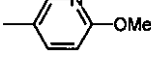
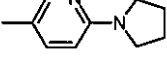
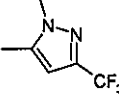
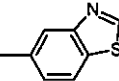
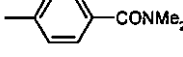
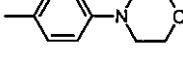
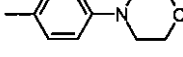
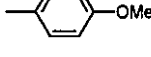
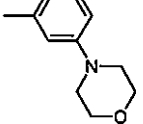
番号	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩
1	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
2	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
3	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
4	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
5	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
6	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
7	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
8	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
9	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
10	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/

10

20

30

40

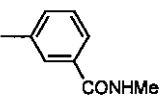
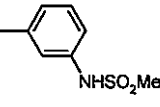
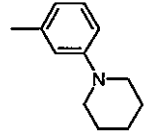
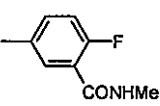
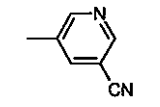
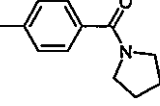
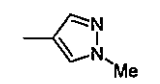
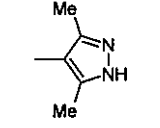
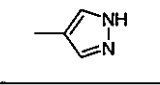
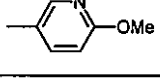
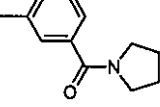
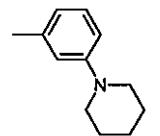
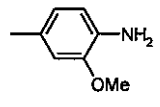
11	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
12	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
13	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
14	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
15	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
16	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
17	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
18	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
19	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
20	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
21	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
22	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
23	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
24	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
25	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl

10

20

30

40

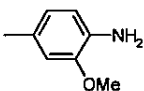
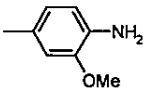
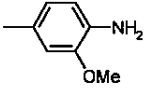
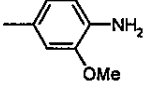
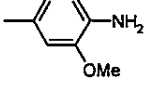
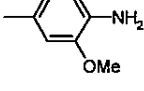
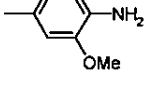
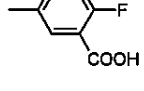
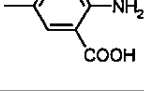
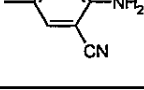

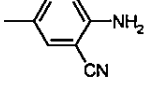
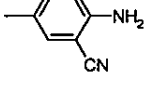
26	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
27	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
28	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
29	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
30	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
31	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
32	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
33	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
34	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
35	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
36	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
37	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
38	COOH	H		H	/

10

20

30

40

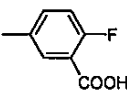
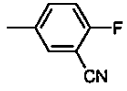
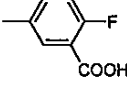
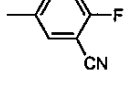
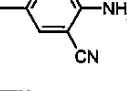
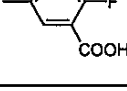
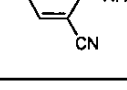
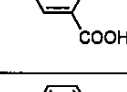
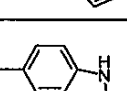
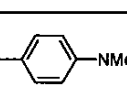
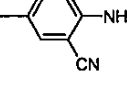
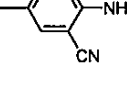
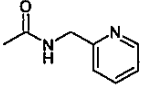
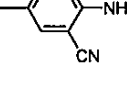
39	CONHMe	Ph		H	TFA
40	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA
41	CONHMe	H		H	TFA
42	CONH <sub>2</sub>	H		H	TFA
43	COOH	Ph		H	/
44	COOH	Ph		Me	/
45	COOH	H		Me	/
46	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA
47	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	/
48	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA
49	CONH <sub>2</sub>			H	/
50	COOH	cPr		H	/

10

20

30

40

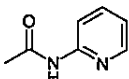
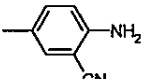
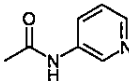
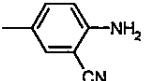
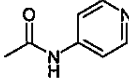
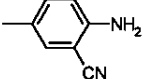
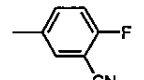
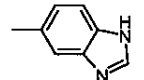
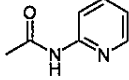
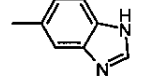
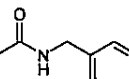
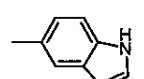
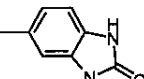
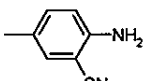
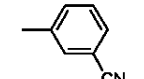
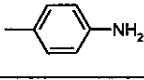
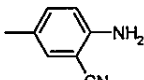
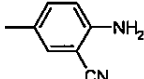
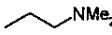
51	CONH <sub>2</sub>	H		H	/
52	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	/
53	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	/
54	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
55	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
56	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
57	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
58	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
59	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
60	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
61	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
62	CONHPh	H		H	HCl
63		H		H	HCl

10

20

30

40

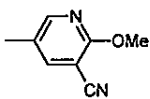
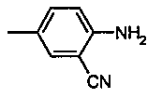
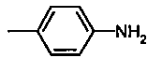
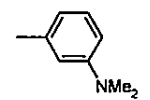
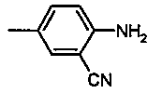
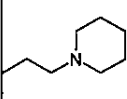
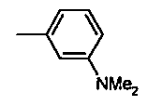
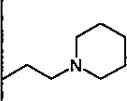
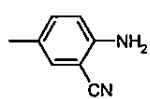
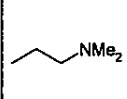
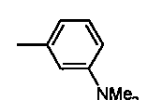
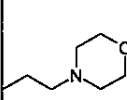
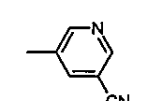
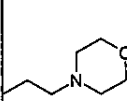
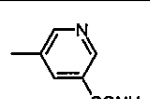
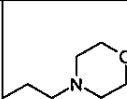
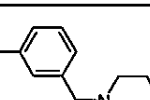
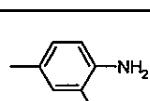
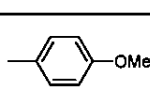
64		H		H	HCl
65		H		H	HCl
66		H		H	HCl
67	CHF <sub>2</sub>	4-Py		Me	/
68	CONHPh	H		H	HCl
69		H		H	HCl
70		H		H	HCl
71	CONHPh	H		H	/
72	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
73	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
74	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
75	CHF <sub>2</sub>	H		H	/
76	CF <sub>3</sub>	Ph			/

10

20

30

40

77	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
78	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/
79	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/
80	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/
81	CF <sub>3</sub>	Ph			/
82	CF <sub>3</sub>	Ph			HCl
83	CHF <sub>2</sub>	Ph			/
84	CF <sub>3</sub>	H			/
85	CF <sub>3</sub>	H			/
86	CF <sub>3</sub>	H			/
87	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
88	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
89	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/

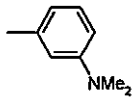
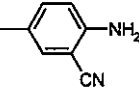
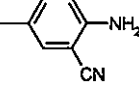
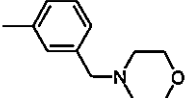
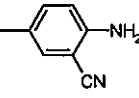
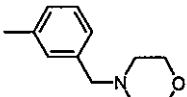
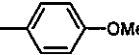
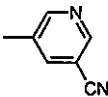
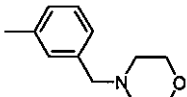
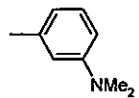
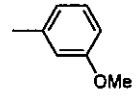
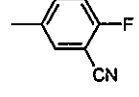
10

20

30

40



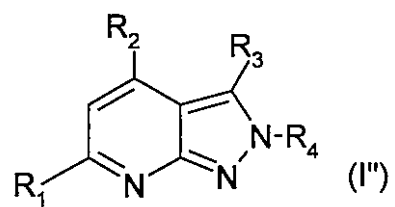
90	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
91	CHF <sub>2</sub>	3-Py		H	/
92	CHF <sub>2</sub>	4-Py		H	/
93	CF <sub>3</sub>	3-Py		Me	/
94	CHF <sub>2</sub>	3MeO-Ph		Me	/
95	CF <sub>3</sub>	H		Pr	HCl
96	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/
97	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
98	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
99	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
100	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
101	CONH <sub>2</sub>	3-Py		H	/

10

20

30

40



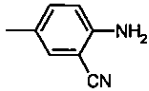
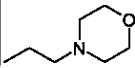
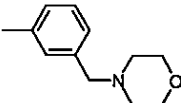
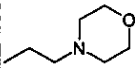
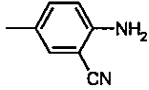
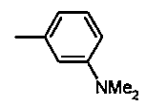
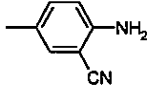
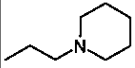
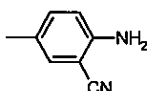
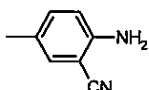
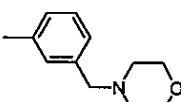
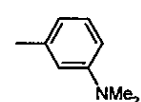
番号	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩
102	COOH	H		Me	/
103	CONH <sub>2</sub>	H		Me	TFA
104	COOH	H		Me	/
105	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
106	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
107	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
108	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
109	CF <sub>3</sub>	Ph			/
110	CF <sub>3</sub>	Ph			/
111	CHF <sub>2</sub>	H			/

10

20

30

40

112	CHF <sub>2</sub>	H			/
113	CF <sub>3</sub>	H			/
114	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
115	CF <sub>3</sub>	H		Pr	HCl
116	CHF <sub>2</sub>	H			/
117	CHF <sub>2</sub>	H		Pr	/
118	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/
119	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/
120	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/

の化合物から選択される、使用。

【請求項 1 4】

癌、メラノーマ、神経膠腫、リンパ腫および白血病の治療および予防、ならびにさらに血小板減少の治療および予防に使用するための、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

肺、乳房、前立腺、脾臓、腸、腎臓および食道の癌腫、大腸癌、肝臓癌および胃癌の治療および予防に使用するための、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

1 以上の抗癌有効成分および / または放射線療法および / または任意の抗 V E G F 療法と組み合わせて使用するための、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

心血管疾患、糖尿病の血管合併症、神経障害性疼痛、慢性炎症性疾患、前立腺肥大、乾癬、透明細胞棘細胞腫、変形性関節症、軟骨形成不全 ( A C H )、軟骨低形成症 ( H C H )、T D ( 致死性異形成症 )、肥満および黄斑変性の治療および予防に使用するための、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

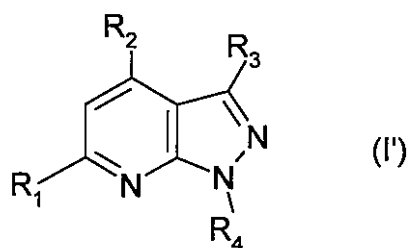
**【請求項 18】**

アテローム性動脈硬化、血管形成術後の再狭窄、血管内プロテアーゼの挿入および／または大動脈冠動脈バイパス術または他の血管移植の後に起こる合併症に関連する疾患、心臓肥大、糖尿病性網膜症、肝臓、腎臓または肺の線維症、関節リウマチもしくはIBD、加齢性黄斑変性（AMD）の治療および予防に使用するための、請求項17に記載の医薬組成物。

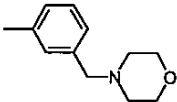
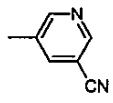
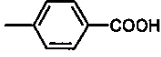
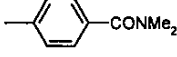
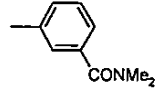
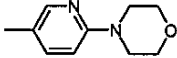
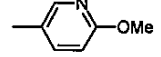
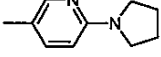
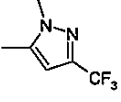
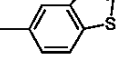
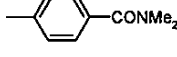
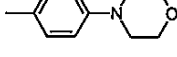
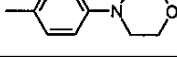
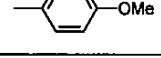
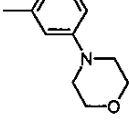
**【請求項 19】**

請求項11、または14～18のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、  
以下：

【表 3】



番号	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩
1	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
2	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
3	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
4	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
5	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
6	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
7	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
8	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
9	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
10	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/

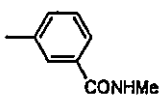
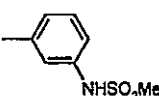
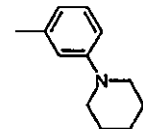
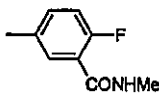
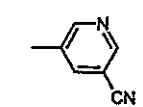
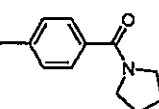
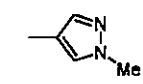
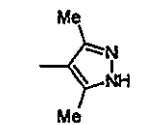
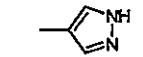
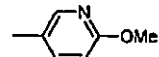
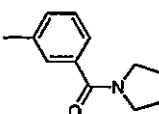
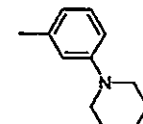
11	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
12	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
13	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
14	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
15	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
16	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
17	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
18	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
19	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
20	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
21	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
22	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
23	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
24	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
25	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl

10

20

30

40

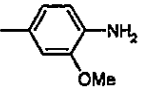
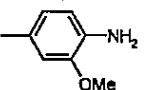
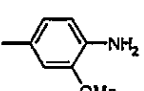
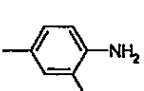
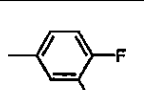
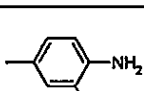
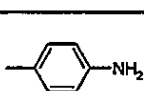

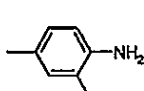
26	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
27	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
28	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
29	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
30	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl
31	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
32	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
33	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
34	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
35	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
36	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
37	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl

10

20

30

40

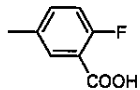
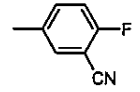
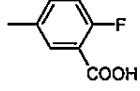
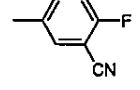
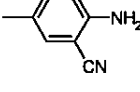
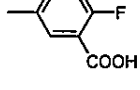
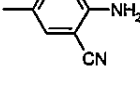
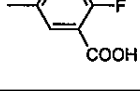
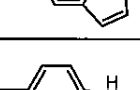
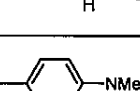
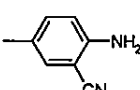
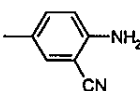
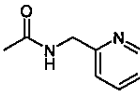
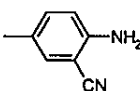
39	CONHMe	Ph		H	TFA
40	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA
41	CONHMe	H		H	TFA
42	CONH <sub>2</sub>	H		H	TFA
46	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA
47	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	/
48	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA
49	CONH <sub>2</sub>			H	/

10

20

30



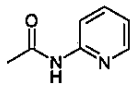
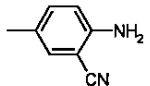
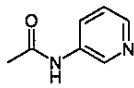
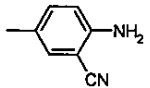
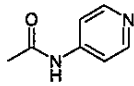
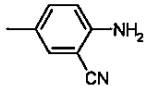
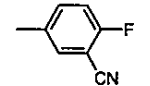
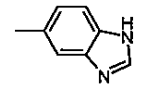
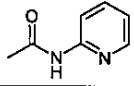
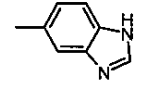
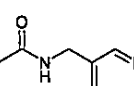
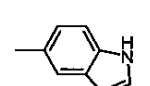
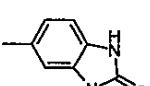
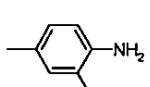
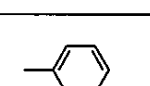
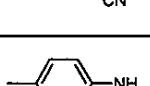
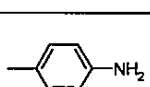
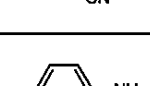
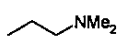
51	CONH <sub>2</sub>	H		H	/
52	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	/
53	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	/
54	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
55	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl
56	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
57	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
58	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
59	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
60	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
61	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/
62	CONHPh	H		H	HCl
63		H		H	HCl

10

20

30

40

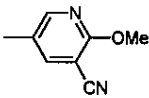
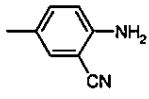
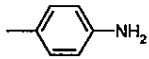
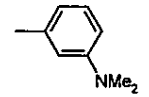
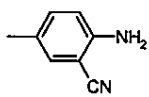
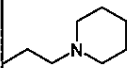
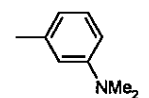
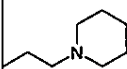
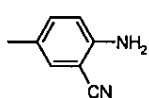
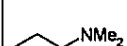
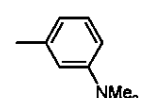
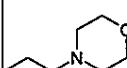
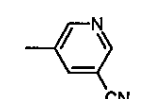
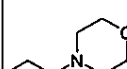
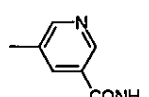
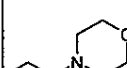
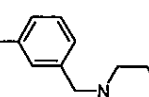
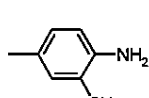
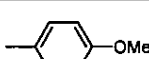
64		H		H	HCl
65		H		H	HCl
66		H		H	HCl
67	CHF <sub>2</sub>	4-Py		Me	/
68	CONHPh	H		H	HCl
69		H		H	HCl
70		H		H	HCl
71	CONHPh	H		H	/
72	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
73	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
74	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
75	CHF <sub>2</sub>	H		H	/
76	CF <sub>3</sub>	Ph			/

10

20

30

40

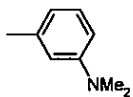
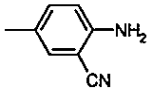
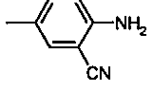
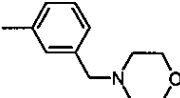
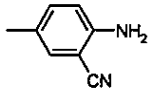
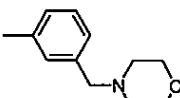
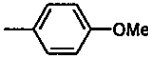
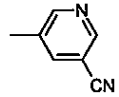
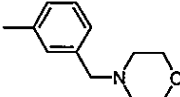
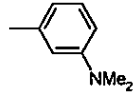
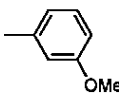
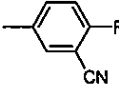
77	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
78	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/
79	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/
80	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/
81	CF <sub>3</sub>	Ph			/
82	CF <sub>3</sub>	Ph			HCl
83	CHF <sub>2</sub>	Ph			/
84	CF <sub>3</sub>	H			/
85	CF <sub>3</sub>	H			/
86	CF <sub>3</sub>	H			/
87	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
88	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
89	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/

10

20

30

40

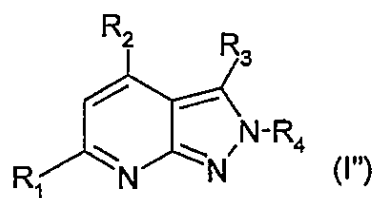
90	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
91	CHF <sub>2</sub>	3-Py		H	/
92	CHF <sub>2</sub>	4-Py		H	/
93	CF <sub>3</sub>	3-Py		Me	/
94	CHF <sub>2</sub>	3MeO-Ph		Me	/
95	CF <sub>3</sub>	H		Pr	HCl
96	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/
97	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
98	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
99	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
100	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/
101	CONH <sub>2</sub>	3-Py		H	/

10

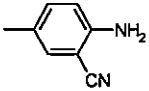
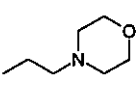
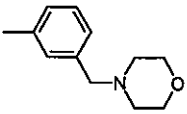
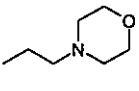
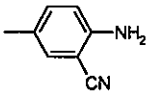
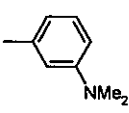
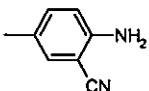
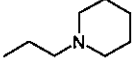
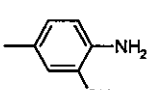
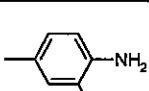
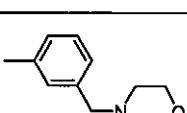
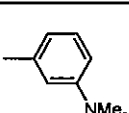
20

30

40



番号	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩
103	CONH <sub>2</sub>	H		Me	TFA
105	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
106	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
107	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/
108	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/
109	CF <sub>3</sub>	Ph			/
110	CF <sub>3</sub>	Ph			/
111	CHF <sub>2</sub>	H			/

112	CHF <sub>2</sub>	H			/
113	CF <sub>3</sub>	H			/
114	CF <sub>3</sub>	H		Me	/
115	CF <sub>3</sub>	H		Pr	HCl
116	CHF <sub>2</sub>	H			/
117	CHF <sub>2</sub>	H		Pr	/
118	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/
119	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/
120	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/

10

20

30

の化合物から選択される化合物を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、FGF（線維芽細胞成長因子）受容体を阻害するピラゾロピリミジン誘導体、これらの調製方法およびこれらの治療的使用に関する。

【背景技術】

【0002】

FGFは、多数の細胞により胚発生時に、および成体組織細胞によりさまざまな病態下で合成されるポリペプチドのファミリーである。

【発明の概要】

【0003】

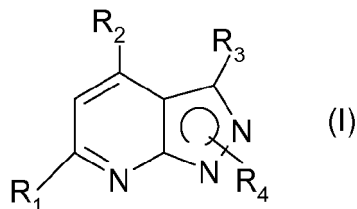
本発明は、塩基または酸付加塩もしくは塩基付加塩の形態の、式（I）：

【0004】

40

50

## 【化 1】



[ 式中、

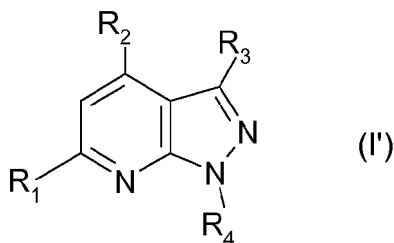
ピラゾール環は、置換基  $R_4$  が、

ピリジン環のアルファ位の窒素に結合し得ることを示す、式 ( I ' )

10

【 0 0 0 5】

## 【化 2】



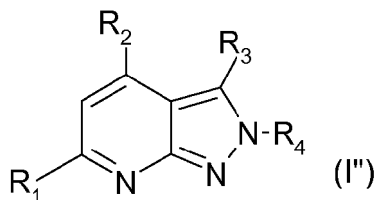
のピラゾール環、または

20

置換基  $R_3$  が結合する炭素のアルファ位の窒素に結合し得ることを示す、式 ( I I ' )

【 0 0 0 6】

## 【化 3】



のピラゾール環のいずれかを表し、

30

$R_1$  は、1 以上の置換基で場合により置換されたアリール、ピリジルもしくはピラゾリル基を表し、ここで該置換基は、

ハロゲン原子、

-  $CF_3$  基、

シアノ基、

-  $NR_6R_6'$  基、ここで  $R_6$  および  $R_6'$  は、下記に定義されるとおりであり、

-  $NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、有利にはハロゲン原子および直鎖もしくは分枝型のアルキル基から選択される 1 以上の置換基で場合により置換された、ピラゾール、モルホリン、ピロリジンまたはピペリジンを形成し、

40

-  $CH_2NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、有利にはモルホリニル基を形成し、

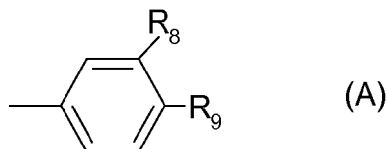
-  $COR_{12}$  基、ここで  $R_{12}$  は、ヒドロキシル基または -  $NR_6R_6'$  基を表し、 $R_6$  および  $R_6'$  は下記に定義されるとおりであり、

-  $CONR_7R_7'$  基、ここで  $R_7$  および  $R_7'$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成し、有利にはピロリジニル基を形成し、

-  $(CH_2)_pNH SO_2CH_3$  基、ここで  $p$  は 0 または 1 を表し、

50

-  $\text{OR}_{13}$  基、ここで  $\text{R}_{13}$  は直鎖 ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル基を表し、  
 ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル基、  
 から選択されるか、  
 または、 $\text{R}_1$  は、下記の式 A の二環式基：  
 【0007】  
 【化4】



10

(式中、  
 $\text{R}_8$  および  $\text{R}_9$  は、これらが結合する炭素原子と一緒に、窒素原子、酸素原子およびイ  
 オウ原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成  
 し、従って、基 (A) は、有利には 1 以上の直鎖アルキル基で場合により置換された、ジ  
 ヒドロベンゾイミダゾニル (dihydrobenzimidazolonyl)、イン  
 ドリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリル基  
 を形成する。)

を表し、

$\text{R}_2$  は、

20

- $\text{CF}_3$  基、
- $\text{CHF}_2$  基、
- $\text{COOH}$  基、または
- $\text{CONHR}_5$  基、ここで  $\text{R}_5$  は下記に定義されるとおりである、

を表し、

$\text{R}_3$  は、

- 水素原子、
- アルコキシメチル基で場合により置換されたアリール基、
- シクロアルキル基、または
- チエニルおよびピリジル基から選択されるヘテロアリール基

30

を表し、

$\text{R}_4$  は、

水素原子、

-  $\text{NR}_6\text{R}'_6$  基または -  $\text{NR}_7\text{R}'_7$  基で場合により置換された直鎖 ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ )  
 ) アルキル基、ここで  $\text{R}_6$  および  $\text{R}'_6$  は下記に定義されるとおりであり、 $\text{R}_7$  および  $\text{R}'_7$   
 $\text{R}_7$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1  
 以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成する、

を表し、

$\text{R}_5$  は、

40

水素原子、

ピリジル基で場合により置換された、直鎖 ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル基、または  
 アリールおよびピリジルから選択される芳香族基、

を表し、

$\text{R}_6$  および  $\text{R}'_6$  は、同一であっても、または異なってもよく、水素原子または直  
 鎖アルキル基を表す。]

の化合物に関する。

【0008】

式 (I) の化合物は、塩基の形態、または酸もしくは塩基、特に医薬として許容される  
 酸もしくは塩基により塩に変えられた形態で存在し得る。このような付加塩は、本発明の  
 一部を形成する。

50



## 【 0 0 0 9 】

これらの塩は、医薬として許容される酸により有利に調製されるが、例えば、式（Ⅰ）の化合物の精製または単離に有用な他の酸の塩もまた、本発明の一部を形成する。

## 【 0 0 1 0 】

本発明の文脈において、テキストに他のことが述べられない限り、下記の定義：

- ハロゲン原子：フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、
- アルキル基：1 から 6 の炭素原子を含む、直鎖または分枝型の飽和炭化水素系脂肪族基。述べられ得る例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチルなどの基が挙げられる。

- シクロアルキル基：3 から 6 の間の炭素原子を含む、3 から 8 員の環状アルキル基であり、前記シクロアルキル基は 1 以上のハロゲン原子および / またはアルキル基で場合により置換されている。述べられ得る例としては、シクロプロピルおよびシクロペンチル基が挙げられる。

- アルコキシ基：アルキル基が先に定義された通りである、基 - O - アルキル、
- アルコキシアルキル基：同一または異なるアルキル基が先に定義された通りである、式アルキル - O - アルキルの基、

- アリール基：5 から 10 の炭素原子を含む環状芳香族基、例えばフェニル基、
- ヘテロアリール基：窒素、酸素もしくはイオウなどの 1 以上のヘテロ原子、例えば 1 から 4 の間のヘテロ原子を含む、3 から 10 の間の原子を含む、環状芳香族基であり、この基は 1 以上の環、好ましくは 1 または 2 の環を含む。ヘテロアリールは、幾つかの縮合環を含んでもよい。ヘテロアリールは、1 以上のアルキル基または酸素原子で場合により置換されている。述べられ得る例としては、チエニル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリルおよびトリアゾリル基が挙げられる。

- ヘテロシクロアルキル：この環を形成する 4 から 9 の原子を含み、そのうちの 1 または 2 が酸素、窒素またはイオウなどのヘテロ原子である環状アルキル基。特に、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニルおよびホモピペラジニル基が挙げられ得る、

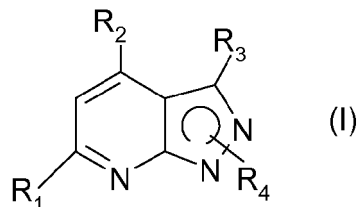
- ヘテロ環基：先に定義されたヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基が適用される。

## 【 0 0 1 1 】

本発明は特に、塩基または酸付加塩もしくは塩基付加塩の形態の、式（Ⅰ）：

## 【 0 0 1 2 】

## 【 化 5 】



[ 式中、

$R_1$  は、1 以上の置換基で場合により置換された、フェニル、ピリジルもしくはピラゾリル基を表し、ここで該置換基は、

フッ素原子、

-  $CF_3$  基、

シアノ基、

-  $NR_6R_6'$  基、ここで  $R_6$  および  $R_6'$  は、下記に定義されるとおりであり、

-  $NR_{10}R_{11}$  基、ここで  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、有利には 1 以上の直鎖アルキル基で場合により置換された、ピラゾリル、モルホリニル、ピロリジニルもしくはピペリジルを形成し、

-  $\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$  基、ここで  $\text{R}_{10}$  および  $\text{R}_{11}$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和ヘテロ環を形成し、有利にはモルホリニル基を形成し、

-  $\text{COR}_{12}$  基、ここで  $\text{R}_{12}$  は、ヒドロキシル基または  $-\text{NR}_6\text{R}_6'$  基を表し、 $\text{R}_6$  および  $\text{R}_6'$  は下記に定義されるとおりであり、

-  $\text{CONR}_7\text{R}_7'$  基、ここで  $\text{R}_7$  および  $\text{R}_7'$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成し、

-  $(\text{CH}_2)_p\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$  基、ここで  $p$  は 0 または 1 を表し、

-  $\text{OR}_{13}$  基、ここで  $\text{R}_{13}$  は直鎖 ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル基を表し、

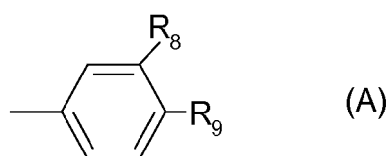
( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル基、

から選択されるか、

または、 $\text{R}_1$  は、下記の式 A の二環式基：

【0013】

【化6】



(式中、

$\text{R}_8$  および  $\text{R}_9$  は、これらが結合する炭素原子と一緒に、窒素原子、酸素原子およびイオウ原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和のヘテロ環を形成し、従って、A は、1 以上の直鎖アルキル基で場合により置換された、ジヒドロベンゾイミダゾリル (*dihydrobenzimidazolonyl*)、インドリル、ジヒドロベンゾオキサジリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリル基を表す。)

を表し、

$\text{R}_2$  は、

-  $\text{CF}_3$  基、

-  $\text{CHF}_2$  基、

-  $\text{COOH}$  基、または

-  $\text{CONHR}_5$ 、ここで  $\text{R}_5$  は、下記に定義されるとおりである、

を表し、

$\text{R}_3$  は、

水素原子、

アルコキシメチル基で場合により置換されたフェニル基、

3 個の炭素原子を含むシクロアルキル基、または

チエニルおよびピリジル基から選択されるヘテロアリール基、

を表し、

$\text{R}_4$  は、

水素原子、

-  $\text{NR}_6\text{R}_6'$  基または  $-\text{NR}_7\text{R}_7'$  基で場合により置換された直鎖 ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル基、ここで  $\text{R}_6$  および  $\text{R}_6'$  は同一であってもよく、メチル基を表し、 $\text{R}_7$  および  $\text{R}_7'$  は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子および酸素原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキルを形成する、

を表し、

$\text{R}_5$  は、

水素原子、

ピリジル基で場合により置換された、直鎖 ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル基、または

フェニルもしくはピリジル基、

を表し、

10

20

30

40

50

R<sub>6</sub> および R'<sub>6</sub> は、同一であっても、または異なってもよく、水素原子または直鎖アルキル基を表す]

の化合物に関する。

【 0 0 1 4 】

本発明に従った式 ( I ) の化合物のうち、第 1 群の化合物は、

3 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - メチル - 6 - [ 1 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボニル ] - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン ;

3 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - メチル - 6 - [ 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボニル ] - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン ;

10

3 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - メチル - 6 - [ 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボニル ] - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン ;

3 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 6 - [ 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボニル ] - 1 - プロピル - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン ;

[ 6 - ( 1 - ブロモ - 2 - メチルインドリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ] 酢酸メチルエステル ;

[ 6 - ( 1 - ブロモ - 2 - メチルインドリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ] 酸 t e r t - ブチルエステル ;

20

6 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシカルボニルフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ;

2 - フルオロ - 5 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸 ;

N , N - ジメチル - 3 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

N , N - ジメチル - 4 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ニコチノニトリル ;

30

6 - ベンゾチアゾール - 5 - イル - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

1 - メチル - 3 - フェニル - 6 - ( 6 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

1 - メチル - 6 - ( 6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

3 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

N - [ 4 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンジル ] メタンスルホンアミド ;

40

1 - メチル - 6 - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

N - [ 3 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] メタンスルホンアミド ;

4 - メチル - 7 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン ;

N - [ 3 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンジル ] メタンスルホンアミド ;

50

6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

2 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

ジメチル [ 3 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] アミン ;

6 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

1 - メチル - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ニコチノニトリル ;

4 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸 ;

N , N - ジメチル - 4 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

N , N - ジメチル - 3 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

1 - メチル - 6 - ( 6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

1 - メチル - 3 - フェニル - 6 - ( 6 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

1 - メチル - 6 - ( 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ベンゾチアゾール - 5 - イル - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

N , N - ジメチル - 4 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

6 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ( 6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルフェニル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

N - メチル - 3 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

N - [ 3 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] メタンスルホンアミド ;

3 - フェニル - 6 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イルフェニル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

2 - フルオロ - N - メチル - 5 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンズアミド ;

5 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ニコチノニトリル ;

2 - フルオロ - 5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H -

10

20

30

40

50

ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)安息香酸;

2-アミノ-5-(4-ジフルオロメチル-2-メチル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)ベンゾニトリル;

ジメチル[4-(3-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)フェニル]アミン;

4-(3-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)フェニルアミン;

6-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

の塩基または酸付加塩もしくは塩基付加塩の形態を除く、下記の式(I)に対応する化合物からなる。

10

【0015】

本発明の対象は、特に、 $R_2$ が、

-CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>基( $R_3$ のアルファ位にある窒素原子上にある $R_4$ がメチル基であり、 $R_3$ が水素原子を表す場合を除く)、

-COOH基、または

-CONHR<sub>5</sub>、ここで $R_5$ は上で定義されたとおりである、

の基である、塩基または酸付加塩もしくは塩基付加塩の形態の、上で定義された式(I)の化合物である。

【0016】

20

本発明の対象は、特に、 $R_1$ が、1以上の置換基で場合により置換されたアリール、ピリジルまたはピラゾリル基、有利にはフェニル基を表し、ここで該置換基が、

ハロゲン原子、有利にはフッ素原子、および

$R_{12}$ がヒドロキシル基を表す-COR<sub>12</sub>基

から選択される、塩基または酸付加塩もしくは塩基付加塩の形態の、上に定義された式(I)の化合物である。

【0017】

上で定義された最後の2つのサブグループはまた、個別または組み合わせで、本発明の一部を形成する。

【0018】

30

本発明の対象である式(I)の化合物のうち、特に、下記の化合物:

6-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-3-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

ジメチル[3-(1-メチル-3-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)フェニル]アミン;

N-メチル-3-(3-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)ベンズアミド;

[4-(4-ジフルオロメチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)フェニル]ピロリジン-1-イルメタノン;

4-ジフルオロメチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

40

4-ジフルオロメチル-6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

4-ジフルオロメチル-3-フェニル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

4-ジフルオロメチル-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

[3-(4-ジフルオロメチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)フェニル]ピロリジン-1-イルメタノン;

4-ジフルオロメチル-3-フェニル-6-(3-ピペリジン-1-イルフェニル)

50

- 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸メチルアミド ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ; トリフルオロ酢酸との化合物 ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸メチルアミド ; 10
- 4 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルアミド ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ; 20
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;
- 5 - ( 4 - カルバモイル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - カルバモイル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸 ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ; 30
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 5 - ( 4 - カルバモイル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロ安息香酸 ; 40
- 6 - ( 3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;
- 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロ安息香酸 ;
- 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;
- 2 - フルオロ - 5 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 50

- , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) 安息香酸 ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
- 6 - ( 3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸アミド ;
- 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;
- 6 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;
- 5 - ( 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸フェニルアミド ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミド ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミド ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド ;
- 6 - ( 4 - アミノ - 3 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸ピリジン - 4 - イルアミド ;
- 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロベンズアミド ;
- 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 3 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 2 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
- 6 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸フェニルアミド ;
- 6 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミド ;
- 6 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸 ( ピリジン - 3 - イルメチル ) アミド ;
- 6 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボン酸フェニルアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
- 3 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
- 4 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) フェニルアミン ;
- 2 - アミノ - 5 - [ 2 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル) ベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;
- 2 - アミノ - 5 - [ 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 3 - フェニル - 4 -

トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;

2 - メトキシ - 5 - ( 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ニコチノニトリル ;

2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

4 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニルアミン ;

[ 3 - ( 4 - ジフルオロメチル - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] ジメチルアミン ;

2 - アミノ - 5 - [ 3 - フェニル - 1 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;

ジメチル { 3 - [ 3 - フェニル - 1 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] フェニル } アミン ;

2 - アミノ - 5 - [ 4 - ジフルオロメチル - 2 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;

2 - アミノ - 5 - [ 4 - ジフルオロメチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;

2 - アミノ - 5 - [ 4 - ジフルオロメチル - 1 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;

2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

ジメチル { 3 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] フェニル } アミン ;

5 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ニコチノニトリル ;

5 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ニコチンアミド ;

2 - アミノ - 5 - ( 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

1 - メチル - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

2 - アミノ - 5 - ( 1 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

ジメチル [ 3 - ( 1 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] アミン ;

ジメチル [ 3 - ( 3 - フェニル - 2 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] アミン ;

2 - アミノ - 5 - [ 4 - ジフルオロメチル - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;

2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 2 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

2 - アミノ - 5 - ( 4 - ジフルオロメチル - 3 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

1 - メチル - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

10

20

30

40

50



2 - アミノ - 5 - [ 4 - ジフルオロメチル - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル ;

2 - アミノ - 5 - ( 2 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) ベンゾニトリル ;

6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 2 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

ジメチル [ 3 - ( 2 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] アミン ;

6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 1 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - プロピル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

5 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ニコチノニトリル ;

3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 6 - ( 3 - モルホリン - 4 - イルメチルフェニル ) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

{ 3 - [ 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] フェニル } ジメチルアミン ;

3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ;

を挙げることができる。

#### 【 0 0 1 9 】

上記の化合物が、IUPAC命名法に従って、ACDLABS 10.0 ACD/命名ソフトウェア(Advanced Chemistry development)またはAutoNom software(Beilstein Information system)を用いて名づけられていることに留意すべきである。

#### 【 0 0 2 0 】

これ以降のテキストにおいて、「保護基(P)」という用語は、合成の際にまず反応性官能基、例えばヒドロキシルまたはアミンを保護し、次に、合成の終わりに無傷の反応性官能基を再生することができる基を意味する。保護基ならびに保護および脱保護の方法の例は、Protective Groups in Organic Synthesis, Greene et al., 3rd Edition(John Wiley & Sons, Inc., New York)に示されている。

#### 【 0 0 2 1 】

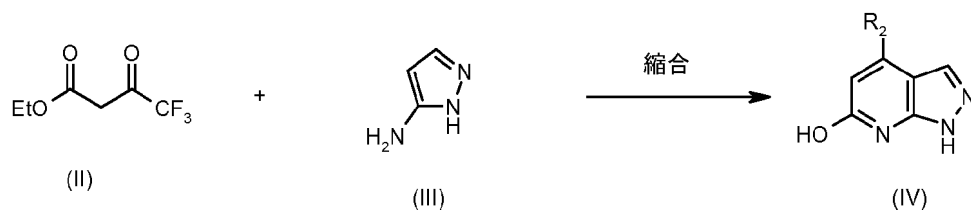
本発明に従って、一般式(I)の化合物は、下記の方法に従って調製できる。

#### 【 0 0 2 2 】

R<sub>2</sub>が-CF<sub>3</sub>基を表す式(IV)の化合物は、文献において公知の方法によって、2 - アミノピラゾール(III)と4,4,4 - トリフルオロアセトアセテート(II)とから、Polish Journal of Chemistry, 1983, 57, 789に記載の反応スキームに従って得られる。

#### 【 0 0 2 3 】

#### 【 化 7 】



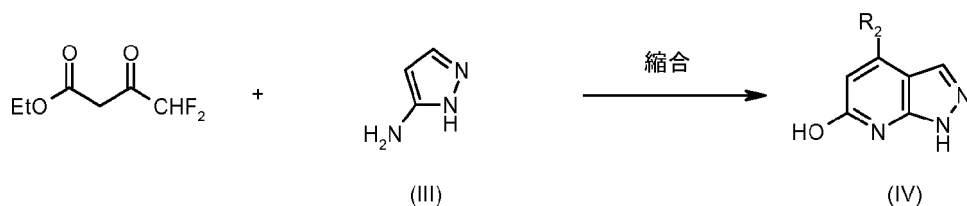
#### 【 0 0 2 4 】

R<sub>2</sub>が-CHF<sub>2</sub>基を表す式(IV)の化合物は、先に記載の方法と同様の方法によっ

て、2 - アミノピラゾール ( I I I ) と 4 , 4 - ジフルオロアセトアセテートとの縮合によって得られる。

【 0 0 2 5 】

【 化 8 】



10

【 0 0 2 6 】

$R_2$  が  $-CHF_2$  または  $-CF_3$  基を表す式 ( X I I ) の化合物は、 $POCl_3$  の存在下で、 $R_2$  が  $-CHF_2$  または  $-CF_3$  基を表す式 ( I V ) の化合物の塩素化により得られ得る。

【 0 0 2 7 】

【 化 9 】



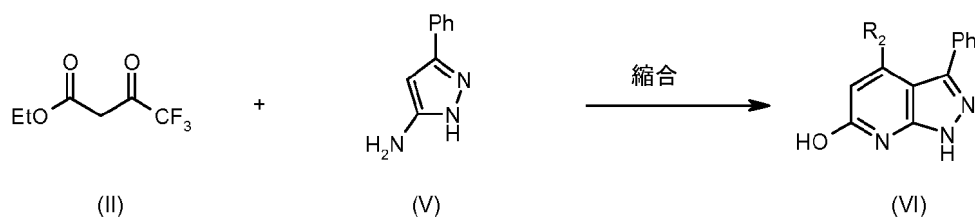
20

【 0 0 2 8 】

$R_2$  が  $-CF_3$  基を表し、 $R_3$  がフェニルである式 ( V I ) の化合物は、文献において公知の方法によって、3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( V ) とエチル 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノエートとから Polish Journal of Chemistry , 1983 , 57 , 789 に記載の反応スキームに従って得られる。

【 0 0 2 9 】

【 化 10 】



30

【 0 0 3 0 】

$R_2$  が  $-CHF_2$  基を表す式 ( V I ) の化合物は、先に記載の方法と同様の方法によって、3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( V ) とエチル 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - オキソブタノエートから得られる。

【 0 0 3 1 】

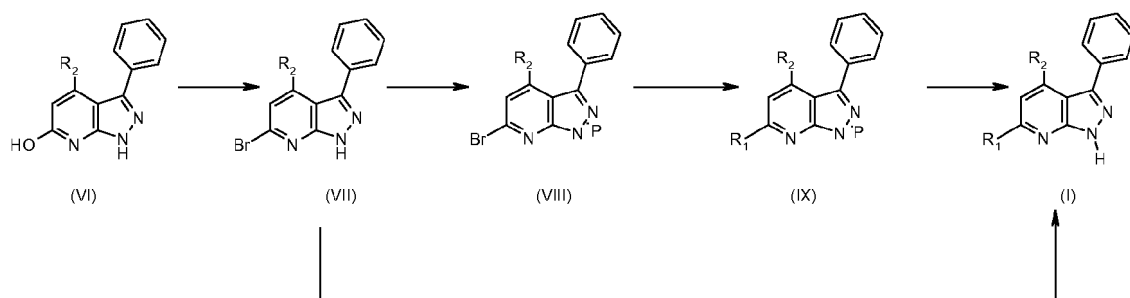
スキーム 1 は、 $R_1$  が先に定義された通りであり、 $R_2$  が  $-CF_3$  または  $-CHF_2$  基を表す、式 ( I ) の化合物を得るための経路を提示する。

【 0 0 3 2 】

40

## 【化 1 1】

## スキーム1(方法1):



10

## 【0033】

式(VI)の化合物を、 $\text{POBr}_3$ の存在下で、式(VII)の化合物を得るために臭素化反応に供する。式(VII)の化合物を、保護基Pの存在下で、式(VIII)の化合物を得るためにアルキル化反応に供する。式(VIII)の化合物を、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下で、式(IX)の化合物を得るために、Suzukiカップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリアルボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリアルボロネートエステルとの反応に供する。式(IX)の化合物を、R<sub>1</sub>が先に定義された通りであり、R<sub>2</sub>が $-\text{CF}_3$ または $-\text{CHF}_2$ 基を表す式(I)の化合物を得るために、脱保護反応に供する。

20

## 【0034】

式(VII)の化合物は、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下で、R<sub>1</sub>が先に定義された通りであり、R<sub>2</sub>が $-\text{CF}_3$ または $-\text{CHF}_2$ 基を表す式(I)の化合物を得るために、Suzukiカップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリアルボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリアルボロネートエステルとの反応に、場合により供してもよい。

## 【0035】

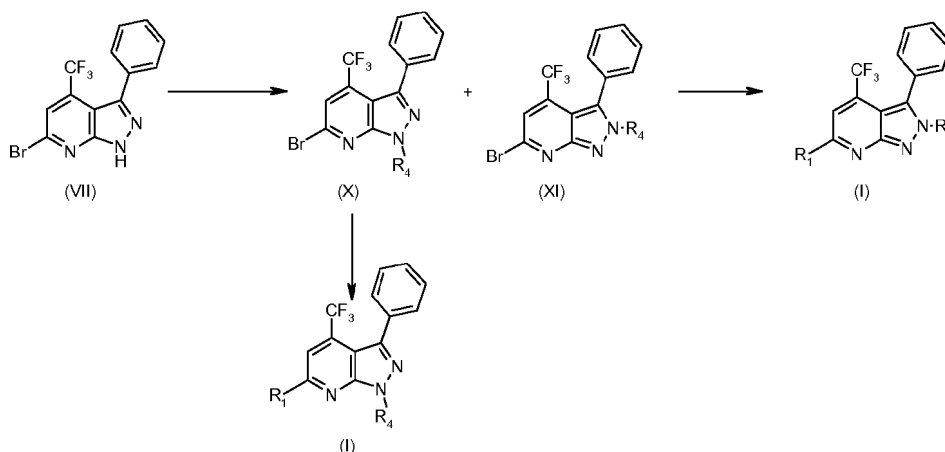
スキーム2は、R<sub>1</sub>およびR<sub>4</sub>が、水素原子を除いて、先に定義された通りである、式(I)の化合物を得るための経路を提示する。

30

## 【0036】

## 【化 1 2】

## スキーム2(方法2):



40

## 【0037】

式(VII)の化合物を、塩基および式R<sub>4</sub>-Xのハロゲン化誘導体の存在下で、式(X)および(XI)の化合物を得るためにアルキル化反応に供する。式(X)および(XI)の化合物を、脱保護反応に供する。

50

I) の化合物を、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下で、 $R_1$  および  $R_4$  が先に定義された通りである、式 (I) の化合物を得るために、Suzuki カップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に、別々に供する。

【0038】

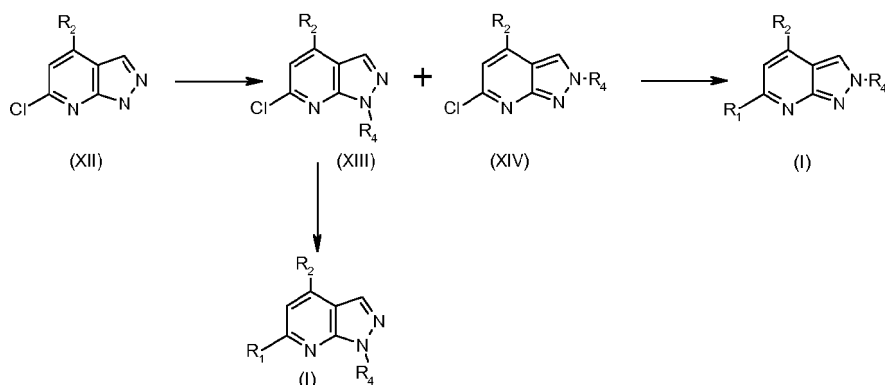
スキーム3は、 $R_2$  が  $-CHF_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_1$  および  $R_4$  が、 $R_4$  が水素原子を表すことは除いて、先に定義された通りである、式 (I) の化合物を得るための経路を提示する。

【0039】

10

【化13】

スキーム3(方法3):



20

【0040】

式 (XII) の化合物を、式  $R_4 - X$  のハロゲン化誘導体の存在下で、式 (XIII) および (XIV) の化合物を得るためにアルキル化反応に供する。式 (XIII) および (XIV) の化合物を、パラジウム触媒、リガンドおよび炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、 $R_2$  が  $-CHF_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_1$  および  $R_4$  が先に定義された通りである、式 (I) の化合物を得るために、Suzuki カップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に、別々に供する。

30

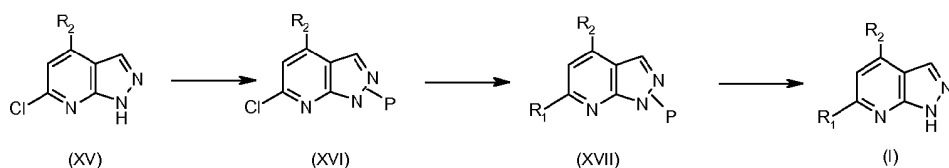
【0041】

スキーム4は、 $R_2$  が  $-CHF_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_3$  および  $R_4$  が水素原子を表し、 $R_1$  が先に定義された通りである、式 (I) の化合物を得るための経路を提示する。

【0042】

【化14】

スキーム4(方法4):



40

【0043】

式 (XV) の化合物を、保護基 P の存在下で、式 (XVI) の化合物を得るためにアルキル化反応に供する。式 (XVI) の化合物を、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下で、式 (XVII) の化合物を得るために、Suzuki カップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネート

50

エステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に、供する。その後、式 (XV I I) の化合物を、 $R_2$  が  $-CH F_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_1$  が先に定義された通りである、式 (I) の化合物を得るために、脱保護反応に供する。

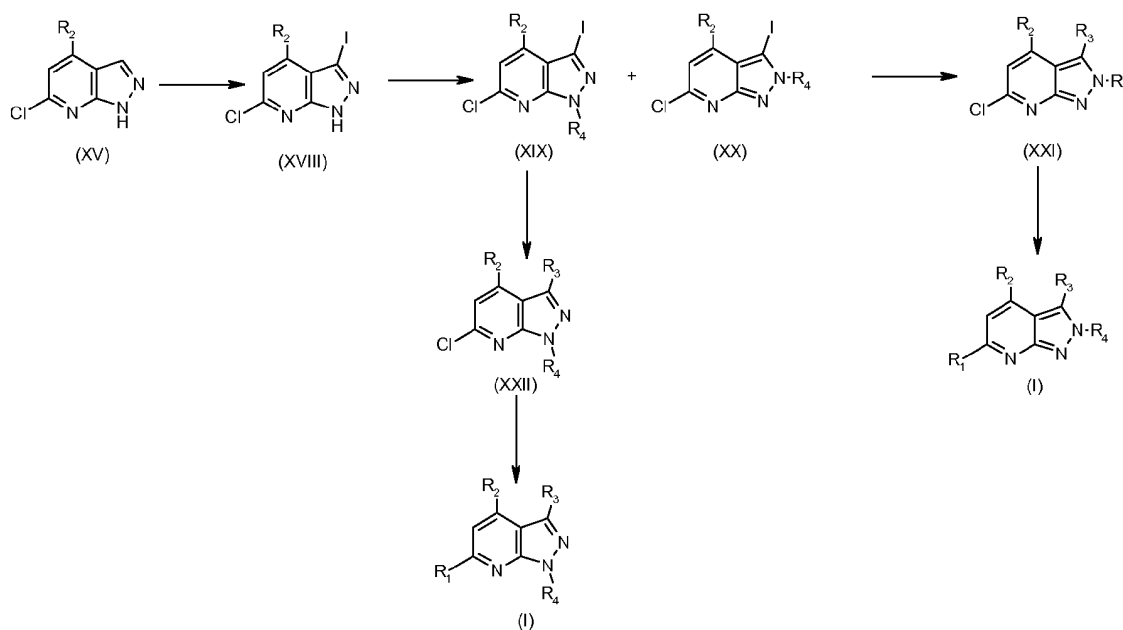
【0044】

スキーム5は、 $R_2$  が  $-CH F_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_3$  および  $R_4$  が水素原子を表すことは除いて、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が先に定義された通りである、式 (I) の化合物を得るための経路を提示する。

【0045】

【化15】

スキーム5(方法5):



【0046】

式 (XV) の化合物を、N - ヨードスクシンイミドの存在下で、式 (XV I I I) の化合物を得るためにヨウ化反応に供する。その後、式 (XV I I I) の化合物を、式  $R_4 - X$  のハロゲン化誘導体の存在下で、式 (X I X) および (X X) の化合物を得るためにアルキル化反応に供する。式 (X I X) および (X X) の化合物を、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下で、式 (X X I) および (X X I I) の化合物を得るために、Suzukiカップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に供する。式 (X X I) および (X X I I) の化合物を、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下で、 $R_2$  が  $-CH F_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が、水素原子を除き、先に定義された通りである、式 (I) の化合物を得るために、Suzukiカップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に別々に供する。

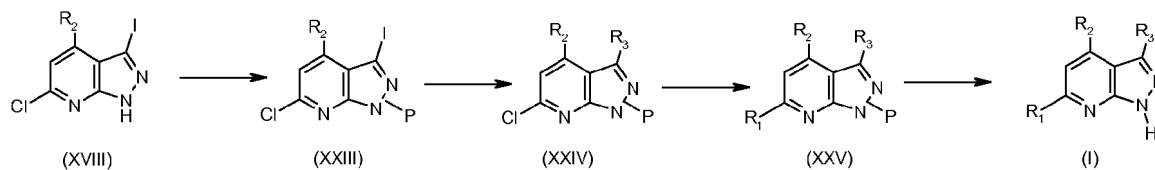
【0047】

スキーム6は、 $R_2$  が  $-CH F_2$  または  $-CF_3$  基を表し、 $R_1$  および  $R_3$  が、水素原子を除き、先に定義された通りである、式 (I) の化合物を得るための経路を提示する。

【0048】

## 【化 1 6】

## スキーム6(方法6):



## 【0049】

式 (XVIII) の化合物を、保護基 P の存在下で、式 (XXIII) の化合物を得るためにアルキル化反応に供する。式 (XXIII) の化合物を、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下で、式 (XXIV) の化合物を得るために、Suzuki カップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に供する。式 (XXIV) の化合物を、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下で、式 (XXV) の化合物を得るために、Suzuki カップリングに従ったフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体またはフェニルボロネートエステルもしくはヘテロアリールボロネートエステルとの反応に供する。その後、式 (XXV) の化合物を、 $R_2$  が  $-\text{CHF}_2$  または  $-\text{CF}_3$  基を表し、 $R_1$  および  $R_3$  が先に定義された通りであり、 $R_3$  および  $R_4$  が水素原子を表すことは除く、式 (I) の化合物を得るために、保護反応に供する。

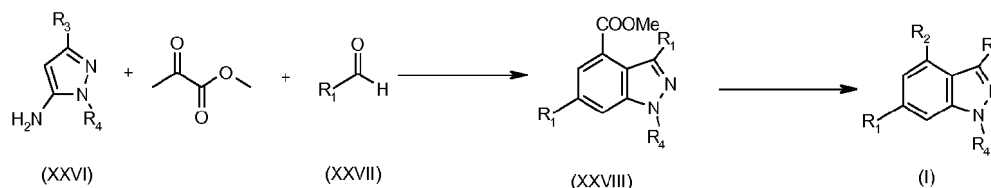
## 【0050】

スキーム 7 は、 $R_2$  が、 $-\text{CHF}_2$  または  $-\text{CF}_3$  基を除き先に定義された通りであり、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が先に定義された通りである、式 (I) の化合物を得るための経路を提示する。

## 【0051】

## 【化 1 7】

## スキーム7(方法7):



## 【0052】

式 (XXV) の化合物を、式 (XXVII) の化合物を得るために、式 (XXVII) の化合物とメチル 2 - オキソプロパノエートとの縮合反応に供する。式 (XXVII) の化合物を、 $R_2$  が、 $-\text{CHF}_2$  または  $-\text{CF}_3$  基を除き先に定義された通りであり、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が先に定義された通りである、式 (I) の化合物を得るために、鹼化反応またはアミンとの置換に供する。

## 【0053】

先行するスキームにおいて、出発化合物、試薬および中間体は、これらの調製方法が記載されていない場合、市販品として入手可能であるかもしくは文献に記載されており、またはこれらに記載されている方法もしくは当業者に公知の方法に従って調製することができる。

## 【0054】

この別の態様に従って、本発明の対象はまた、上で定義された式 (II) から (XXVII) の化合物である。これらの化合物は、中間体として、式 (I) の化合物の合成に有用である。

## 【 0 0 5 5 】

下記の実施例は、本発明に従った特定の化合物の調製を記載する。これらの実施例は限定されるものではなく、単に本発明を例示するために機能する。例示された化合物の番号は、下記の表に示された番号を指し、この表は、本発明に従った化合物の番号の化学構造および物理的特性を例示する。

## 【 0 0 5 6 】

本発明はまた、以下のような2つの図において、下記にさらに例示する。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 5 7 】

【図1】 FGF - R拮抗薬の不在または存在下で、FGF - 2により刺激されたHUVEC細胞の*in vitro*血管新生（擬似細管（*pseudotubules*）の長さ） 10

。 【図2】 皮膚の乾燥重量（肉芽腫の重量）またはカーマイン赤色染料（染料）のこれらの含有量に対する、炎症性血管新生のモデルにおけるFGF - R拮抗薬の効果。

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 5 8 】

下記の略称および実験式を使用する：

AcOH：酢酸

PTSA：パラ - トルエンスルホン酸

DME：エチレングリコールジメチルエーテル 20

DMF：N, N - ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

g：グラム

(M)Hz：(メガ)ヘルツ

mL：ミリリットル

POBr<sub>3</sub>：ジブロモホスファニル次亜臭素酸塩

TBAF：テトラブチルアンモニウムフルオリド

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

## 【 0 0 5 9 】 30

下記の実施例において、

- NMR分析をBruker Avance 250MHz、300MHz、400MHzおよび600MHzの機械において実施した。下記のプロトン磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H NMR）を、400MHzまたは600MHzにおいてDMSO - d<sub>6</sub>中で、DMSO - d<sub>6</sub>ピークを参照として使用して記録する。化学シフトは、百万分率（ppm）で表す。観察されたシグナルは、下記のように表す：s = 一重線；d = 二重線；t = 三重線；m = 質量または幅広い一重線；H = プロトン（回転異性体に関して、H<sub>M</sub>およびH<sub>m</sub>は、それぞれ、主要異性体または微量異性体であるMおよびmに関して記載する。）。)

- 融点は、BUCHI B - 545機械において測定した。

- 質量分析を、Alliance 2695機械（UV：PDA 996、MS：ZQ（simple Quad）ZQ2）、Waters UPLC Acquity（UV：Acquity PDA、MS：SQD（simple Quad）SQW）において実施した。 40

## 【実施例】

## 【 0 0 6 0 】

[ 実施例1 ]：（化合物46）

5 - （4 - カルバモイル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル） - 2 - フルオロ安息香酸

密閉チューブ中の5mLの3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - アミンの0.3Mエタノール中溶液に、5mLの2 - フルオロ - 5 - ホルミル安息香酸の0.3Mエタノール 50

中溶液および 1.5 mmol のエチル 2 - オキソプロパノエートを、室温において窒素の不活性雰囲気下で加える。このチューブを密閉し、温度 75 °C において 18 時間維持する。カプセルを取り外し、4 時間、60 °C において加熱し続ける。その後、反応媒体を、減圧下で濃縮する。残留物を、アンモニアのメタノール中 7 N 溶液を含む密閉チューブに溶解する。その後、媒体を、3 日間 80 °C において加熱し、減圧下で濃縮した。C - 18 逆相シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製後、アセトニトリル / H<sub>2</sub>O / 0.1 % TFA 混合物で溶出し、23.7 mg の凍結乾燥物を得る。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 14.10 (s, 1H)、13.43 (s (broad), 1H)、8.79 (dd,  $J_A = 7.2$  Hz,  $J_B = 2.3$  Hz, 1H)、8.50 (m, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.70 (dd,  $J_A = 7.8$  Hz,  $J_B = 1.6$  Hz, 1H)、7.51 (m, 1H)、7.46 (m, 2H)、7.41 (m, 1H)

【0061】

[ 実施例 2 ] : (化合物 38)

6 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 4 - カルボン酸

6 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 4 - カルボン酸

200 ml の無水 DMF 中 20 g (0.12 mol) の 3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロベンズアルデヒドに、42 g (0.13 mol) の炭酸セシウムを加える。得られた溶液を、5 分間超音波処理し、その後、9.4 ml (0.29 mol) のヨウ化メチルを加える。反応媒体を、80 °C において 18 時間加熱し、その後酢酸エチルで希釈する。有機相を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、その後減圧下で濃縮する。残留物を、300 ml の熱い 1/2 DMF / エタノール混合物から再結晶化する。形成された結晶をろ別し、冷エタノールおよびヘキサンですすぎ、その後減圧下で乾燥させ、12.1 g の固体を得る。

【0062】

密閉チューブ中の 150 ml の無水エタノール中 2 g (11 mmol) の 3 - メトキシ - 4 - ニトロベンズアルデヒドに、1.17 g (13.3 mmol) のピルビン酸および 1.1 g (15.5 mmol) の 1H - ピラゾール - 5 - アミンを加える。反応媒体を、80 °C において 18 時間加熱し、その後、減圧下で濃縮する。残留物を、160 ml の 3/1 DMSO / メタノール混合物に溶かし、そこに 80 g の Dowex 1 x 8 - 40 樹脂を加える。反応媒体を、室温において 1 時間攪拌し、その後ろ過する。樹脂を、DMSO で数回すすぎ、その後メタノールですすぎ、最終的に、TFA のメタノール中 10 % 溶液において 30 分間処理する。ろ過後、有機相を減圧下で濃縮する。得られた残留物を、100 ml のエタノールおよび 40 ml の酢酸に溶解する。300 mg の亜鉛粉末を加える。反応媒体を、室温において攪拌する。1 g の亜鉛粉末を、15 分後に加える。反応媒体をろ過し、その後、減圧下で濃縮する。C - 18 逆相シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製後、アセトニトリル / H<sub>2</sub>O / 0.1 % TFA 混合物で溶出し、23.7 mg の凍結乾燥物を得る。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.28 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.67 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)、7.59 (dd,  $J_A = 8.4$  Hz,  $J_B = 1.9$  Hz, 1H)、6.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)

【0063】

[ 実施例 3 ] : (化合物 53)

5 - [4 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニル - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 6 - イル] - 2 - フルオロ安息香酸

4 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニル - 1H - インダゾール - 6 - オール



16 ml の 1 / 1 AcOH / H<sub>2</sub>O 混合物中 2.1 g (12.7 mmol) のエチル 4, 4 - ジフルオロ 3 - オキサブタノエートに、2 g (12.5 mmol) の 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンを加える。反応媒体を、90 °C において 18 時間加熱する。媒体を冷却し、得られた沈殿をろ別し、20 % 酢酸水溶液で洗浄し、その後、減圧下で乾燥させ、2.5 g の固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 262

【0064】

6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン

20 ml のトルエン中 1 g (3.8 mmol) の 4 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール - 6 - オールに、3.1 g (10.8 mmol) の POBr<sub>3</sub> を加える。反応媒体を、90 °C において 18 時間加熱する。反応媒体を減圧下で濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、4 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出する。620 mg の固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 324

【0065】

5 - [4 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル] - 2 - フルオロ安息香酸

4 ml の 4 / 1 THF / 水混合物中 78 mg (0.24 mmol) の 6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジンに、92 mg (0.43 mmol) の [3 - (エトキシカルボニル) - 4 - フルオロフェニル] ボロン酸、35 mg (0.03 mmol) のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムおよび 261 mg (0.8 mmol) の炭酸セシウムを、アルゴンの不活性雰囲気下に加える。反応媒体を、150 °C において 60 分間、マイクロ波により加熱する。有機相を、相を定着させることによって分離し、THF で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で濃縮する。C - 18 逆相シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製後、アセトニトリル / H<sub>2</sub>O / 0.1 % TFA 混合物で溶出し、12.3 mg の凍結乾燥物を得る。

MH<sup>+</sup> : 384

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 14.31 (s, 1H)、8.76 (dd, J<sub>A</sub> = 7.2 Hz, J<sub>B</sub> = 2.3 Hz, 1H)、8.47 (m, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.67 (d, J<sub>A</sub> = 7.9 Hz, 2H)、7.51 (m, 4H)、7.33 (t, J<sub>A</sub> = 54.6 Hz, 1H)

【0066】

[実施例 4] : (化合物 56)

2 - フルオロ - 5 - [3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル] 安息香酸

3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オール

16 ml の 1 / 1 AcOH / H<sub>2</sub>O 混合物中 2.1 g (11.4 mmol) のエチル 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキサブタノエートに、2 g (12.5 mmol) の 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンを加える。反応媒体を 90 °C において 18 時間加熱する。媒体を冷却し、得られた沈殿をろ別し、20 % 酢酸水溶液で洗浄し、減圧下で乾燥させる。2.5 g の固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 280

【0067】

6 - ブロモ - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン

20 ml のトルエン中 1 g (3.8 mmol) の 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オールに、3.1 g (10.8 m

mol)の $\text{POBr}_3$ を加える。反応媒体を90において18時間加熱する。反応媒体を減圧下で濃縮し、その後、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、4/1ヘキサン/酢酸エチル混合物で溶出する。338mgの固体を得る。

$\text{MH}^+ : 306$

【0068】

2-フルオロ-5-[3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]安息香酸

4mlの4/1THF/水混合物中103mg(0.33mmol)の6-ブロモ-3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンに、187mg(0.88mmol)の[3-(エトキシカルボニル)-4-フルオロフェニル]ボロン酸、41mg(0.035mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよび293mg(0.9mmol)の炭酸セシウムを、アルゴンの不活性雰囲気下に加える。反応媒体を、150において60分間、マイクロ波により加熱する。有機相を、相を定着させることによって分離し、THFで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、C-18逆相シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、アセトニトリル/ $\text{H}_2\text{O}$ /0.1%TFA混合物で溶出する。得られた固体を、1/1DMF/NaOH(1N)混合物に溶解し、1時間、室温において攪拌する。C-18逆相シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製後、アセトニトリル/ $\text{H}_2\text{O}$ /0.1%TFA混合物で溶出し、34mgの凍結乾燥物を得る。

$\text{MH}^+ : 402$

$^1\text{H}$  NMR(600MHz, DMSO- $d_6$ ): 14.51(s, 1H)、13.51(s(broad), 1H)、8.80(dd,  $J_A = 7.1\text{Hz}$ ,  $J_B = 2.4\text{Hz}$ , 1H)、8.51(m, 1H)、8.17(s, 1H)、7.51(m, 6H)

【0069】

[実施例5]: (化合物61)

N,N-ジメチル-4-[3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]アニリン

6-ブロモ-3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

100mlの無水DMF中10g(29mmol)の6-ブロモ-3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンに、窒素の不活性雰囲気下で、7.3g(43.8mmol)の[2-(クロロメトキシ)エチル](トリメチル)シランおよび6.11ml(43.8mmol)のトリエチルアミンを、室温において加える。反応媒体を2時間攪拌し、その後、水で加水分解する。水相を、酢酸エチルで抽出する。得られた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた無色の油を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン/酢酸エチル混合物で溶出する。13.3gの無色の油を得る。

$\text{MH}^+ : 472$

【0070】

N,N-ジメチル-4-[3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]アニリン

4mlの1/1DME/ $\text{H}_2\text{O}$ 混合物中0.4g(0.85mmol)の6-ブロモ-3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0.168g(1.02mmol)の[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ボロン酸、0.63g(2.54mmol)のリン酸カリウム二水和物および19.6mg(0.02mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを加える。反応媒体を、150において15分間、マイクロ波により加熱する。反応媒体を水で加水分解し

、その後、酢酸エチルで抽出する。有機相を、硫酸ナトリウムで脱水し、その後減圧下で濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン/ジクロロメタン混合物で溶出する。380 mgの黄色の固体を得る。

$MH^+$  : 513

融点 : 98

【0071】

N, N - ジメチル - 4 - [ 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] アニリン

0.38 g ( 0.74 mmol ) の N, N - ジメチル - 4 - [ 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メチル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] アニリンに、3.56 ml ( 3.56 mmol ) の TBAF の THF 中 1 N 溶液を、室温において不活性雰囲気下で加える。反応媒体を 8 時間還流し、さらに 1 ml の TBAF の THF 中 1 N 溶液を加え、8 時間加熱し続ける。このステップを 3 回繰り返し、その後、反応媒体を水で加水分解し、減圧下で濃縮する。残留物を、H<sub>2</sub>O / メタノール混合物に溶解する。得られた沈殿をろ別し、水ですすぎ、50 において減圧下で 18 時間乾燥させる。260 mg の黄色い固体を得る。

$MH^+$  : 383

融点 : 227

【0072】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 14.16 ( br. s. , 1 H ) 8.14 ( d , J = 9.1 Hz , 2 H ) 7.96 ( s , 1 H ) 7.44 - 7.54 ( m , 5 H ) 6.85 ( d , J = 9.1 Hz , 2 H ) 3.03 ( s , 6 H )

【0073】

[ 実施例 6 ] : ( 化合物 57 )

2 - アミノ - 5 - [ 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル

6 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン

200 ml の無水 DMF 中 10 g ( 29 mmol ) の 6 - ブロモ - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンに、窒素の不活性雰囲気下で、2.18 ml ( 35 mmol ) のヨウ化メチルおよび 4.8 g ( 35.08 mmol ) の炭酸カリウムを室温において加える。反応媒体を 2 時間攪拌し、その後、水で加水分解する。水相を酢酸エチルで抽出する。得られた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた無色の油を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン/ジクロロメタン混合物で溶出する。7.03 g の無色の油を得る。

$MH^+$  : 356

【0074】

2 - アミノ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾニトリル

95 ml のジオキサン中 3 g ( 19.7 mmol ) の 2 - アミノ - 5 - クロロベンゾニトリルに、アルゴンの不活性雰囲気下で、6 g ( 23.6 mmol ) の 4 , 4 , 4' , 4' , 5 , 5 , 5' , 5' - オクタメチル - 2 , 2' - ビ - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン、2.4 g ( 29.5 mmol ) の酢酸ナトリウム、540 mg ( 0.59 mmol ) のトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウムおよび 386 mg ( 1.38 mmol ) のトリシクロヘキシルホスフィンを加える。反応媒体を、90 において 30 時間加熱し、その後、水で加水分解し、酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物を石油エーテルに溶解する。得られた沈殿をろ別し、その後、減圧下で 50 において 18 時間乾燥させる。2.81 g の白い固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 245

【0075】

2 - アミノ - 5 - [ 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル

4 ml の DMF 中 250 mg ( 0.7 mmol ) の 6 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0.205 g ( 0.84 mmol ) の 2 - アミノ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾニトリル、0.556 g ( 2.11 mmol ) のリン酸カリウム二水和物および 16 mg ( 0.01 mmol ) のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムを加える。反応媒体を、150 において15分間、マイクロ波により加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、酢酸エチルで抽出する。有機相を、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン/ジクロロメタン混合物で溶出する。170 mg の白い固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 394

融点 : 269

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.50 ( d , J = 2.2 Hz , 1H ) 8.36 ( dd , J = 8.9 , 2.2 Hz , 1H ) 8.10 ( s , 1H ) 7.45 - 7.53 ( m , 5H ) 6.96 ( d , J = 8.9 Hz , 1H ) 6.65 ( s , 2H ) 4.20 ( s , 3H )

【0076】

[ 実施例 7 ] : ( 化合物 108 )

2 - アミノ - 5 - [ 2 - メチル - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル

6 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン

200 ml の無水DMF中10 g ( 29 mmol ) の 6 - ブロモ - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンに、窒素の不活性雰囲気下で、2.18 ml ( 35 mmol ) のヨウ化メチルおよび 4.8 g ( 35.08 mmol ) の炭酸カリウムを、室温において加える。反応媒体を2時間攪拌し、その後水で加水分解する。水相を酢酸エチルで抽出する。得られた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた無色の油を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン/ジクロロメタン混合物で溶出する。2.11 g の無色の油を得る。

MH<sup>+</sup> : 356

【0077】

2 - アミノ - 5 - [ 2 - メチル - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル

3 ml の 1 / 1 DME / H<sub>2</sub>O 混合物中 200 mg ( 0.56 mmol ) の 6 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0.164 g ( 0.67 mmol ) の 2 - アミノ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾニトリル、0.418 g ( 1.68 mmol ) のリン酸カリウム二水和物および 13 mg ( 0.01 mmol ) のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムを加える。反応媒体を、150 において15分間、マイクロ波により加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、メルカプトプロピルシリカゲルの存在下で2時間攪拌する。その後、有機相を減圧下で濃縮する。得られた残留物をメタノールに溶解する。得られた沈殿をろ別し、その後、減圧下で、50 において18時間乾燥させる。196 mg の黄色い固体を得る。

。

10

20

30

40

50

$MH^+$  : 394

融点 : 295

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.39 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H) 8.29 (dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 7.46 - 7.65 (m, 5H) 6.94 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H) 6.59 (s, 2H) 3.92 (s, 3H)

【0078】

[実施例8] : (化合物88)

2-アミノ-5-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリル

6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン 5 g (24.6 mmol) の4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-オールを、50 ml の  $POCl_3$  に、窒素の不活性雰囲気下で溶かす。反応媒体を80 において5時間加熱し、その後、減圧下で濃縮する。残留物を酢酸エチルに溶解し、その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で加水分解する。反応媒体を酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後減圧下で濃縮する。5 g のベージュ色の固体を得る。

$MH^+$  : 222

融点 : 112

【0079】

6-クロロ-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

30 ml の無水DMF中2 g (9 mmol) の6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンに、窒素の不活性雰囲気下で、0.67 ml (10.8 mmol) のヨウ化メチルおよび3.5 g (10.83 mmol) の炭酸セシウムを室温において加える。反応媒体を20時間撹拌し、その後、水で加水分解する。水相を酢酸エチルで抽出する。得られた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた無色の油を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン/ジクロロメタン混合物で溶出する。1.42 g の白色固体を得る。

$MH^+$  : 236

融点 : 123

【0080】

2-アミノ-5-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリル

3 ml の1/1 DME/ $H_2O$ 混合物中200 mg (0.85 mmol) の6-クロロ-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0.248 g (1.02 mmol) の2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル、0.632 g (2.55 mmol) のリン酸カリウム二水和物および19.6 mg (0.02 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを加える。反応媒体を、150 において15分間、マイクロ波により加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物をTHFに溶解する。得られた溶液を、メルカプトプロピルシリカゲル(Sigma-Aldrich)の存在下で2時間撹拌する。ろ過後、媒体を減圧下で濃縮する。得られた残留物をメタノールに溶解する。得られた沈殿をろ別し、その後、減圧下で50 において18時間乾燥させる。216 mg の黄色い固体を得る。

$MH^+$  : 318

融点 : 276

【 0 0 8 1 】

6 - クロロ - 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン

$$MH^+ : 2 \ 3 \ 6$$

融点：1 2 4

【 0 0 8 2 】

2 - アミノ - 5 - [ 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル

$$MH^+ : 318$$

融点：249

$$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6\text{)} \quad 8.62 (\text{s}, 1\text{H}) \quad 8.39 (\text{d}, J = 2.2 \text{ Hz}, 1\text{H}) \quad 8.27 (\text{dd}, J = 8.9, 2.2 \text{ Hz}, 1\text{H}) \quad 8.08 (\text{s}, 1\text{H}) \quad 6.93 (\text{d}, J = 8.9 \text{ Hz}, 1\text{H}) \quad 6.58 (\text{s}, 2\text{H}) \quad 4.24 (\text{s}, 3\text{H})$$

【 0 0 8 3 】

6 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

酢酸 / H<sub>2</sub>O 混合物中 5 g ( 60 . 2 mmol ) の 3 - アミノピラゾールに、10 g ( 60 . 2 mmol ) のエチル 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - オキシブタノエートを加える。反応媒体を 85 °C において 8 時間加熱する。室温に冷却後、得られた沈殿をろ別し、水で洗浄し、その後、減圧下で乾燥させる。7 . 2 g の固体を得、28 . 7 g ( 187 . 1 mmol ) の 3 - アミノピラゾールと 10 g ( 60 . 2 mmol ) のエチル 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - オキシブタノエートから計算される理論収量に基づいて 28 . 7 g の粗品を算出する。

10

20

30

40

50

o 1) の  $\text{POCl}_3$  に溶解する。反応媒体を 85 において 4 時間加熱し、その後、減圧下で濃縮する。シリカゲルにおけるクロマトグラフィーにより精製後、酢酸エチル/シクロヘキサン混合物で溶出し、2.56 g の白色固体を得る。

$\text{MH}^+ : 204$

【0084】

6 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン

20 ml の無水 DMF 中 1 g (4.91 mmol) の 6 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジンに、窒素の不活性雰囲気下で、0.37 ml (5.89 mmol) のヨウ化メチルおよび 0.814 g (5.89 mmol) の炭酸カリウムを室温において加える。反応媒体を 20 時間攪拌し、その後、水で加水分解する。水相を酢酸エチルで抽出する。得られた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた無色の油を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン/ジクロロメタン混合物で溶出する。0.715 g の白色固体を得る。

$\text{MH}^+ : 218$

融点: 105

【0085】

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル]ベンゾニトリル

4 ml の 1/1 DME /  $\text{H}_2\text{O}$  混合物中 200 mg (0.92 mmol) の 6 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0.269 g (1.10 mmol) の 2 - アミノ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンゾニトリル、0.684 g (2.76 mmol) のリン酸カリウム二水和物および 21 mg (0.02 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを加える。反応媒体を、150 において 15 分間、マイクロ波により加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物を THF に溶解する。得られた溶液を、メルカプトプロピルシリカゲル (Sigma - Aldrich) の存在下で 2 時間攪拌する。ろ過後、媒体を減圧下で濃縮する。得られた残留物をメタノールに溶解する。得られた沈殿をろ別し、その後、減圧下で、50 において 18 時間乾燥させる。134 mg のベージュ色の固体を得る。

$\text{MH}^+ : 300$

融点: 251

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.36 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H)、8.28 (dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz, 1H)、8.16 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H)、7.97 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H)、7.38 (t,  $J = 54.6$  Hz, 1H)、6.94 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H)、6.60 (s, 2H)、4.13 (s, 3H)

【0086】

[実施例 11]: (化合物 106)

2 - アミノ - 5 - [4 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル]ベンゾニトリル

6 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 2H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン

20 ml の無水 DMF 中 1 g (4.91 mmol) の 6 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジンに、窒素の不活性雰囲気下で、0.37 ml (5.89 mmol) のヨウ化メチルおよび 0.814 g (5.89 mmol) の炭酸カリウムを室温において加える。反応媒体を 20 時間攪拌し、その後、水で加水分解す

10

20

30

40

50

る。水相を酢酸エチルで抽出する。得られた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた無色の油を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン/ジクロロメタン混合物で溶出する。0.145 gの白色固体を得る。

MH<sup>+</sup>: 218

融点: 152

【0087】

2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリル

3 mlの1/1 DME/H<sub>2</sub>O混合物中145 mg (0.67 mmol)の6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0.195 g (0.8 mmol)の2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル、0.469 g (2 mmol)のリン酸カリウム二水和物および15 mg (0.01 mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを加える。反応媒体を、150において15分間、マイクロ波により加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物をTHFに溶解する。得られた溶液を、メルカプトプロピルシリカゲルの存在下で2時間攪拌する。その後、媒体を減圧下で濃縮する。得られた残留物をジクロロメタンに溶解する。得られた沈殿をろ別し、その後、減圧下で50において18時間乾燥させる。得られた固体をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、トルエン/アセトン混合物で溶出する。0.015 gの黄色の固体を得る。

MH<sup>+</sup>: 300

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (s, 1H)、8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.22 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.28 (t, J = 54.9 Hz, 1H)、6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、6.55 (s, 2H)、4.22 (s, 3H)

【0088】

[実施例12]: (化合物75)

2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリル

6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

200 mlの無水ジクロロメタン中10 g (49.12 mmol)の6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンに、窒素の不活性雰囲気下で、5.38 ml (58.95 mmol)の3,4-ジヒドロ-2H-ピランおよび0.934 g (4.91 mmol)のPTSAを0において加える。反応媒体を3時間室温において攪拌し、その後、水で加水分解する。水相をジクロロメタンで抽出する。得られた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物をジクロロメタン/ペンタン混合物に溶解する。得られた沈殿をろ別し、ペンタンですすぎ、その後、減圧下で50において18時間乾燥させた。3.3 gのベージュ色の粉末を、ジクロロメタンから再結晶化後に得る。

MH<sup>+</sup>: 288

融点: 93

【0089】

2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリル

12 mlの1/1 DME/H<sub>2</sub>O混合物中700 mg (2.43 mmol)の6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0.831 g (3



・ 41 mmol) の 2 - アミノ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾニトリル、 1 . 81 g ( 7 . 30 mmol ) のリン酸カリウム二水和物および 53 mg ( 0 . 05 mmol ) のテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウムを加える。反応媒体を、 150 において 15 分間、マイクロ波により加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、トルエン / アセトン混合物で溶出する。得られた残留物をジクロロメタン / ヘプタン混合物に溶解する。得られた沈殿をろ別し、その後、減圧下で 50 において 18 時間乾燥させる。得られた固体を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、トルエン / アセトン混合物で溶出する。 0 . 6 g の白色固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 370

融点 : 192

#### 【 0090 】

2 - アミノ - 5 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル

4 ml のメタノール中 339 mg ( 0 . 92 mmol ) の 2 - アミノ - 5 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリルに、 0 . 34 ml の、塩化水素のジオキササン中 4 N 溶液を室温において、窒素の不活性雰囲気下に加える。反応媒体を 4 時間攪拌し、その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で加水分解する。得られた沈殿をろ別し、水ですすぎ、その後減圧下で 50 において 18 時間乾燥させる。 196 mg の黄色い粉末を得る。

MH<sup>+</sup> : 286

融点 : 263

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 13 . 90 ( br . s . , 1 H ) 、 8 . 27 ( d , J = 2 . 2 Hz , 1 H ) 、 8 . 16 - 8 . 22 ( m , 2 H ) 、 7 . 94 ( s , 1 H ) 、 7 . 37 ( t , J = 54 . 7 Hz , 1 H ) 、 6 . 93 ( d , J = 9 . 0 Hz , 1 H ) 、 6 . 58 ( s , 2 H )

#### 【 0091 】

[ 実施例 13 ] : ( 化合物 83 )

2 - アミノ - 5 - { 4 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル } ベンゾニトリル

6 - クロロ - 4 - ( ジフルオロメチル ) - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン

200 ml のジクロロエタン中 10 g ( 49 . 12 mmol ) の 6 - クロロ - 4 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンに、 12 . 1 g ( 54 . 03 mmol ) の N - ヨードスクシンイミドを、室温において窒素の不活性雰囲気下に加える。反応媒体を 9 時間還流し、その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で加水分解する。反応媒体をジクロロメタンで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた固体を最小量のジクロロメタンに溶解し、ろ別し、その後、減圧下で 50 において 18 時間乾燥させる。

12 . 63 g のベージュ色の固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 330

融点 : 175

#### 【 0092 】

2 - [ 6 - クロロ - 4 - ( ジフルオロメチル ) - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 1 - イル ] - N , N - ジメチルエタンアミン

30 ml の無水 DMF 中 2 g ( 6 . 07 mmol ) の 6 - クロロ - 4 - ( ジフルオロメチル ) - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンに、窒素の不活性雰囲気下

10

20

30

40

50

で、1 g ( 7 . 2 8 m m o l ) の 2 - クロロ - N , N - ジメチルエタンアミンヒドロクロリドおよび 4 . 7 4 g ( 1 4 . 5 7 m m o l ) の炭酸セシウムを室温において加える。反応媒体を 6 時間攪拌し、続いて 0 . 5 g の 2 - クロロ - N , N - ジメチルエタンアミンヒドロクロリドおよび 2 . 4 g の炭酸セシウムを加える。反応媒体を 1 8 時間室温において攪拌し、その後、水で加水分解する。水相を、酢酸エチルで抽出する。得られた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた茶色の油を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール混合物で溶出する。1 . 5 1 g のベージュ色の固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 4 0 1

【 0 0 9 3 】

2 - [ 6 - クロロ - 4 - ( ジフルオロメチル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 1 - イル ] - N , N - ジメチルエタンアミン

3 m l の 1 / 1 D M E / H<sub>2</sub>O 混合物中 2 0 0 m g ( 0 . 5 m m o l ) の 2 - [ 6 - クロロ - 4 - ( ジフルオロメチル ) - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 1 - イル ] - N , N - ジメチルエタンアミンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0 . 0 6 g ( 0 . 5 m m o l ) のフェニル硼酸、0 . 3 7 1 g ( 1 . 5 m m o l ) のリン酸カリウム二水和物および 1 1 m g ( 0 . 0 1 m m o l ) のテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウムを加える。反応媒体を、9 0 において、密閉チューブ中で 2 4 時間加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール混合物で溶出する。0 . 0 7 g の黄色い油を得る。

MH<sup>+</sup> : 3 5 1

【 0 0 9 4 】

2 - アミノ - 5 - { 4 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル } ベンゾニトリル

3 m l の 1 / 1 D M E / H<sub>2</sub>O 混合物中 2 1 3 m g ( 0 . 6 1 m m o l ) の 2 - [ 6 - クロロ - 4 - ( ジフルオロメチル ) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 1 - イル ] - N , N - ジメチルエタンアミンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0 . 1 7 8 g ( 0 . 7 3 m m o l ) の 2 - アミノ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾニトリル、0 . 4 5 2 g ( 1 . 8 2 m m o l ) のリン酸カリウム二水和物および 1 4 m g ( 0 . 0 1 m m o l ) のテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウムを加える。反応媒体を、1 5 0 において 1 5 分間、マイクロ波により加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール混合物で溶出する。得られた残留物をジクロロメタン/ペンタン混合物に溶解する。得られた沈殿をろ別し、その後、減圧下で 5 0 において 1 8 時間乾燥させる。0 . 1 6 1 g の白色固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 4 3 3

融点 : 1 6 3

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 8 . 4 0 ( d , J = 2 . 2 H z , 1 H ) 、 8 . 3 0 ( d d , J = 9 . 0 , 2 . 2 H z , 1 H ) 、 7 . 9 6 ( s , 1 H ) 、 7 . 6 5 ( d d , J = 7 . 7 , 1 . 7 H z , 2 H ) 、 7 . 4 6 - 7 . 5 5 ( m , 3 H ) 、 7 . 2 8 ( t , J = 5 4 . 6 H z , 1 H ) 、 6 . 9 6 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) 、 6 . 6 2 ( s , 2 H ) 、 4 . 6 9 ( t , J = 6 . 3 H z , 2 H ) 、 2 . 8 5 ( t , J = 6 . 3 H z , 2 H ) 、 2 . 2 1 ( s , 6 H )

【 0 0 9 5 】

[ 実施例 1 4 ] : ( 化合物 9 3 )

1 - メチル - 6 - [ 3 - ( モルホリン - 4 - イルメチル ) フェニル ] - 3 - ( ピリジン

10

20

30

40

50

- 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン  
6 - クロロ - 3 - ヨード - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ]  
ピリジン

50 ml のジクロロエタン中 3 g ( 13.54 mmol ) の 6 - クロロ - 4 - (トリフル  
オロメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンに、3.35 g ( 14.89 m  
mol ) の N - ヨードスクシンイミドを、室温において窒素の不活性雰囲気下で加える。  
反応媒体を 9 時間還流し、続いて、600 mg の N - ヨードスクシンイミドを加える。反  
応媒体を 9 時間還流し、その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で加水分解する。反応媒  
体をジクロロメタンで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後  
、減圧下で濃縮する。得られた固体を最小量のジクロロメタンに溶解し、ろ別し、その後  
減圧下で 50 において 18 時間乾燥させる。3.8 g のベージュ色の固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 347

融点 : 204

【0096】

6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ  
[ 3 , 4 - b ] ピリジン

40 ml の無水 DMF 中 3.8 g ( 10.94 mmol ) の 6 - クロロ - 3 - ヨード -  
4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンに、窒素の不活性  
雰囲気下で、0.82 ml ( 13.12 mmol ) のヨウ化メチルおよび 4.27 g ( 1  
3.12 mmol ) の炭酸セシウムを室温において加える。反応媒体を 6 時間攪拌し、その  
後、水で加水分解する。水相を、酢酸エチルで抽出する。得られた有機相を水で洗浄し  
、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた固体を、シリカゲルに  
おけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン / ジクロロメタン混合物で溶出  
する。2.94 g のベージュ色の固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 362

【0097】

6 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)  
- 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン

16 ml の 1 / 1 DME / H<sub>2</sub>O 混合物中 1.2 g ( 3.32 mmol ) の 6 - クロ  
ロ - 3 - ヨード - 1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 -  
b ] ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0.490 g ( 3.98 mmol ) の 3  
- ピリジルボロン酸、2.47 g ( 9.96 mmol ) のリン酸カリウム二水和物および  
77 mg ( 0.07 mmol ) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを加  
える。反応媒体を、90 において、密閉チューブ中で 24 時間加熱する。反応媒体を水  
で加水分解し、その後、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、  
その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラ  
フィーにより精製し、ジクロロメタン / メタノール混合物で溶出する。得られた残留物を  
、ジクロロメタン / ペンタン混合物に溶解する。得られた沈殿をろ別し、その後、減圧下  
で 50 において 18 時間乾燥させる。0.298 g の茶色の固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 313

融点 : 147

【0098】

1 - メチル - 6 - [ 3 - (モルホリン - 4 - イルメチル)フェニル] - 3 - (ピリジン  
- 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン

4.8 ml の 1 / 1 DME / H<sub>2</sub>O 混合物中 149 mg ( 0.48 mmol ) の 6 -  
クロロ - 1 - メチル - 3 - (3 - ピリジル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラ  
ゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0.173 g ( 0.57  
mmol ) の 4 - [ 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラ  
ン - 2 - イル)ベンジル]モルホリン、0.355 g ( 1.43 mmol ) のリン酸カリ  
ウム二水和物および 11 mg ( 0.01 mmol ) のテトラキス(トリフェニルホスフィ

10

20

30

40

50

ン)パラジウムを加える。反応媒体を、150 において15分間マイクロ波により加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後減圧下で濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール混合物で溶出する。ジソプロピルエーテルから再結晶化後、0.106 gの白色固体を得る。

MH<sup>+</sup> : 454

融点 : 155

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.68 - 8.74 (m, 2H)、8.22 - 8.29 (m, 2H)、8.19 (s, 1H)、7.96 (dt, J = 7.9 Hz, 1.7 Hz, 1H)、7.50 - 7.61 (m, 3H)、4.28 (s, 3H)、3.55 - 3.69 (m, 6H)、2.43 (m, 4H)

10

【0099】

[実施例15] : (化合物91)

2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリル

6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

150 mlの無水ジクロロメタン中11.3 g (34.45 mmol)の6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンに、窒素の不活性雰囲気下で、3.77 ml (41.34 mmol)のジヒドロピランおよび0.655 g (3.44 mmol)のPTSAを0 において加える。反応媒体を、3時間、室温において攪拌し、その後、水で加水分解する。水相をジクロロメタンで抽出する。得られた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物をジクロロメタン/ペンタン混合物に溶解する。得られた沈殿をろ別し、ペンタンですすぎ、その後、減圧下で50 において18時間乾燥させる。11.93 gのベージュ色の粉末を得る。

20

MH<sup>+</sup> : 413

融点 : 157

【0100】

6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

30

10 mlの1/1 DME/H<sub>2</sub>O混合物中0.8 g (1.93 mmol)の6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0.237 g (1.93 mmol)の3-ピリジルボロン酸、1.44 g (9.96 mmol)のリン酸カリウム二水和物および45 mg (0.04 mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを加える。反応媒体を、90 において、密閉チューブ中で24時間加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール混合物で溶出する。得られた残留物をジクロロメタン/ペンタン混合物に溶解する。得られた沈殿をろ別し、その後、減圧下で50 において18時間乾燥させる。0.517 gの黄色い固体を得る。

40

MH<sup>+</sup> : 365

【0101】

2-アミノ-5-[4-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]ベンゾニトリル

4 mlの1/1 DME/H<sub>2</sub>O混合物中200 mg (0.55 mmol)の6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2

50

H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンに、アルゴンの不活性雰囲気下で、0 . 1 6 0 g ( 0 . 6 6 m m o l ) の 2 - アミノ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリル、0 . 4 0 8 g ( 1 . 6 4 m m o l ) のリン酸カリウム二水和物および 1 3 m g ( 0 . 0 1 m m o l ) のテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウムを加える。反応媒体を、1 5 0 において 1 5 分間、マイクロ波により加熱する。反応媒体を水で加水分解し、その後、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン / メタノール混合物で溶出する。得られた残留物をジクロロメタン / ペンタン混合物に溶解する。得られた沈殿をろ別し、その後、減圧下で 5 0 において 1 8 時間乾燥させる。0 . 2 0 4 g の黄色い固体を得る。

10

M H <sup>+</sup> : 4 4 7

融点 : 1 4 0

#### 【 0 1 0 2 】

2 - アミノ - 5 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリル

5 m l の 8 / 2 ジオキサン / アセトン混合物中 2 0 4 m g ( 0 . 4 6 m m o l ) の 2 - アミノ - 5 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ] ベンゾニトリルに、0 . 5 7 m l のジオキサン中 4 N 溶液の塩化水素を、室温において、窒素の不活性雰囲気下に加える。反応媒体を 2 4 時間攪拌し、メタノールおよび 0 . 6 m l の、ジオキサン中 4 N 溶液の塩化水素を加える。反応媒体を 2 4 時間攪拌し、その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で加水分解する。得られた沈殿をろ別し、水ですすぎ、その後、減圧下で 5 0 において 1 8 時間乾燥させる。1 3 1 m g の黄色い粉末を得る。

20

M H <sup>+</sup> : 3 6 3

融点 : 2 9 6

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 4 . 2 6 ( b r . s . , 1 H ) 、 8 . 8 2 ( d , J = 1 . 6 H z , 1 H ) 、 8 . 6 8 ( d d , J = 4 . 8 , 1 . 6 H z , 1 H ) 、 8 . 3 3 ( d , J = 2 . 1 H z , 1 H ) 、 8 . 2 4 ( d d , J = 8 . 9 , 2 . 1 H z , 1 H ) 、 8 . 0 5 ( d t , J = 7 . 9 , 1 . 8 H z , 1 H ) 、 7 . 9 8 ( s , 1 H ) 、 7 . 5 4 ( d d , J = 7 . 9 , 4 . 8 H z , 1 H ) 、 7 . 2 8 ( t , J = 5 4 . 7 H z , 1 H ) 、 6 . 9 5 ( d , J = 8 . 9 H z , 1 H ) 、 6 . 6 2 ( s , 2 H )

30

#### 【 0 1 0 3 】

下記の表は、本発明に従った多数の化合物の実施例の化学構造および物理的特性を例示する。この表において、

- M e および E t はそれぞれ、メチルおよびエチル基を表し、

- P h はフェニル基を表し、

- 「 m . p . 」 は、摂氏温度で表された化合物の融点を表し、

- 「 M + H <sup>+</sup> 」 は、L C - M S ( L i q u i d C h r o m a t o g r a p h y - M a s s S p e c t r o s c o p y ) により得られた、化合物の質量を表す。使用した高速液体クロマトグラフィー分析法は、下記に詳細に説明する：

40

カラム : K r o m a s i l 、 5 0 × 2 . 1 m m 、 3 . 5 m

溶媒 A : H <sub>2</sub> O / A C N / T F A ( 1 0 0 0 / 3 0 / 0 . 5 ) ; 溶媒 B : A C N / T F A ( 1 0 0 0 / 0 . 5 ) ; 流速 = 0 . 5 m L / 分

勾配 : 1 0 0 / 0 ( 0 分 ) から 0 / 1 0 0 ( 1 2 分 ) から 0 / 1 0 0 ( 1 5 分 )

検出 : 2 2 0 n M

イオン化 : E S I +

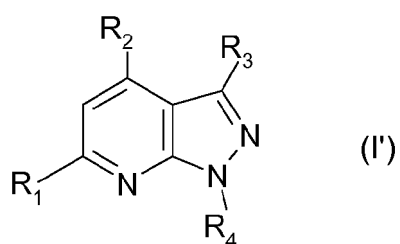
- 「 塩 」 の列において「 / 」 は、遊離塩基形態の化合物を表し、「 H C l 」 は、塩酸塩形態の化合物を表し、T F A は、トリフルオロ酢酸塩の形態の化合物を表す。

50

【 0 1 0 4 】

【 表 1 】

表



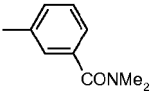
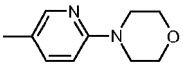
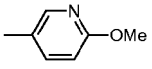
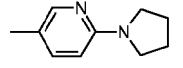
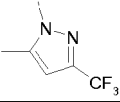
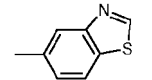
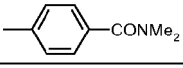
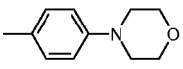
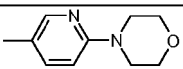
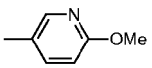
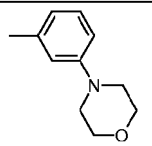
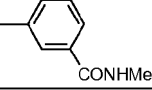
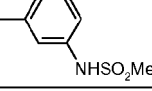
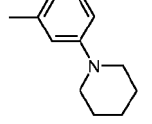
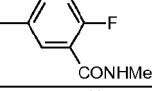
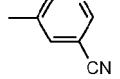
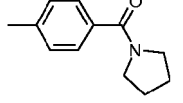
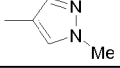
10

No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩	m.p. (°C)	M+H <sup>+</sup>
1	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	397
2	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	461
3	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	407
4	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	447
5	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	426
6	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	461
7	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	384
8	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	429
9	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	397
10	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	448
11	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	453
12	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	380
13	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	398
14	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	425

20

30

40

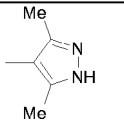
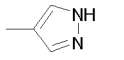
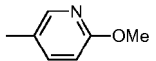
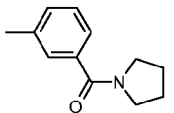
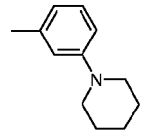
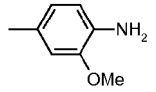
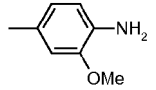
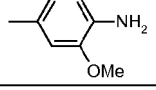
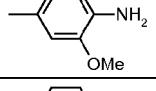
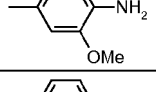
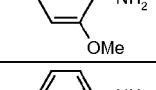
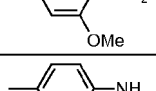
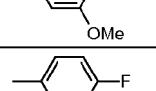
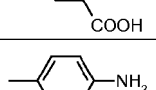
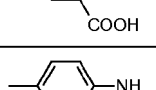
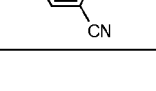
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩	m.p. (°C)	M+H <sup>+</sup>
15	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	425
16	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	440
17	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	385
18	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	424
19	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	426
20	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	411
21	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl	/	411
22	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl	/	425
23	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl	/	426
24	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl	/	371
25	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl	/	425
26	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl	/	397
27	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl	/	433
28	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl	/	423
29	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl	/	415
30	CF <sub>3</sub>	Ph		H	HCl	/	366
31	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl	248	455
32	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl	/	362

10

20

30

40

No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩	m.p. (°C)	M+H <sup>+</sup>
33	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl	/	376
34	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl	/	348
35	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl	/	389
36	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl	/	455
37	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl	/	441
38 実施例2	COOH	H		H	/	/	285
39	CONHMe	Ph		H	TFA	/	458
40	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA	/	474
41	CONHMe	H		H	TFA	/	412
42	CONH <sub>2</sub>	H		H	TFA	/	398
43	COOH	Ph		H	/	/	361
44	COOH	Ph		Me	/	/	375
45	COOH	H		Me	/	/	299
46 実施例1	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA	/	377
47	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	/	/	374
48	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	TFA	/	355


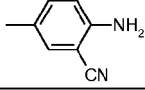
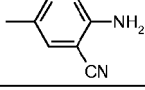
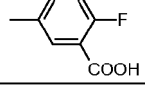
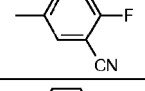
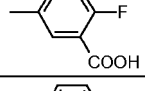
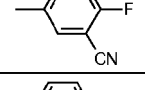
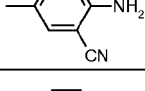
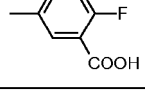
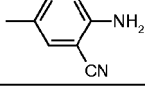
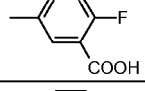
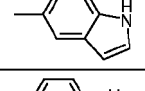
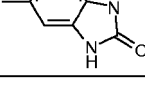
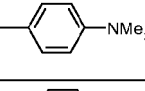
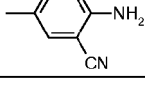
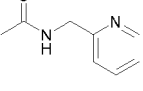
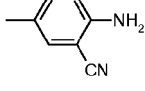
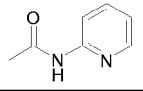
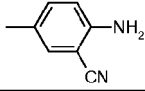
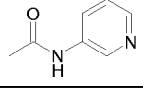
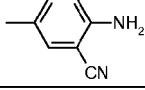
10

20

30

40



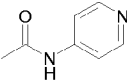
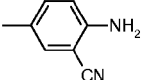
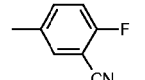
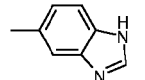
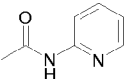
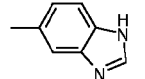
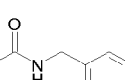
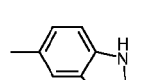
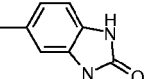
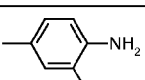
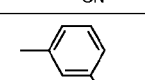
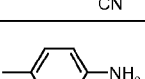
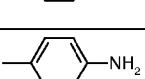
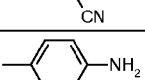
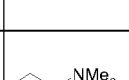
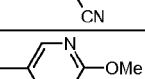
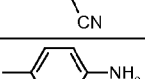
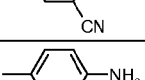
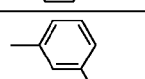
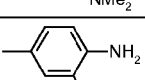
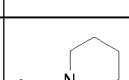
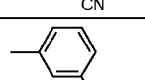
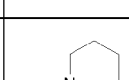
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩	m.p. (°C)	M+H <sup>+</sup>
49	CONH <sub>2</sub>			H	/	/	361
50	COOH	cPr		H	/	/	320
51	CONH <sub>2</sub>	H		H	/	/	301
52	CONH <sub>2</sub>	Ph		H	/	/	358
53 実施例3	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	/	/	384
54	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/	/	383
55	CHF <sub>2</sub>	Ph		H	HCl	282	362
56 実施例4	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/	/	402
57 実施例6	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	269	394
58	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	/	416
59	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/	/	379
60	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/	380	396
61 実施例5	CF <sub>3</sub>	Ph		H	/	227	383
62	CONHPh	H		H	HCl	/	355
63		H		H	HCl	/	370
64		H		H	HCl	/	356
65		H		H	HCl	/	356

10

20

30

40

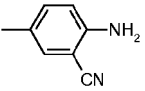
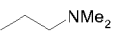
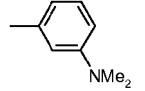
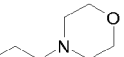
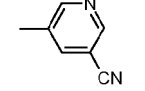
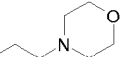
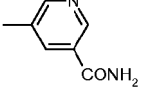
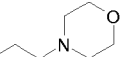
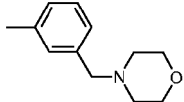
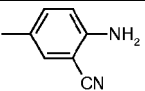
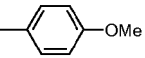
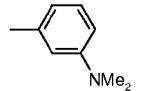
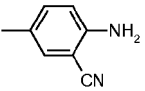
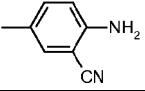
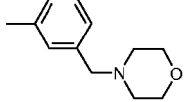
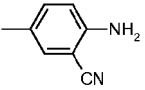
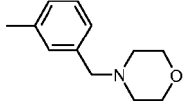
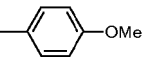
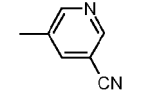
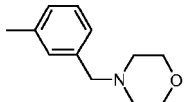
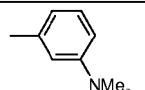
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩	m.p. (°C)	M+H <sup>+</sup>
66		H		H	HCl	/	356
67	CHF <sub>2</sub>	4-Py		Me	/	/	380
68	CONHPh	H		H	HCl	/	355
69		H		H	HCl	/	356
70		H		H	HCl	/	370
71	CONHPh	H		H	/	/	371
72 実施例10	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/	251	300
73	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/	162	285
74	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/	149	275
75 実施例12	CHF <sub>2</sub>	H		H	/	263	286
76	CF <sub>3</sub>	Ph			/	183	451
77	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	250	410
78	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/	246	376
79	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/	176	351
80	CHF <sub>2</sub>	Ph		Me	/	154	379
81	CF <sub>3</sub>	Ph			/	192	491
82	CF <sub>3</sub>	Ph			HCl	227	494

10

20

30

40

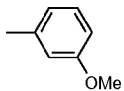
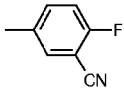
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩	m.p. (°C)	M+H <sup>+</sup>
<b>83</b> 実施例13	CHF <sub>2</sub>	Ph			/	163	433
<b>84</b>	CF <sub>3</sub>	H			/	110	420
<b>85</b>	CF <sub>3</sub>	H			/	/	403
<b>86</b>	CF <sub>3</sub>	H			/	238	421
<b>87</b>	CF <sub>3</sub>	H		Me	/	105	377
<b>88</b> 実施例8	CF <sub>3</sub>	H		Me	/	276	318
<b>89</b>	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	181	384
<b>90</b>	CF <sub>3</sub>	H		Me	/	91	321
<b>91</b> 実施例15	CHF <sub>2</sub>	3-Py		H	/	296	363
<b>92</b>	CHF <sub>2</sub>	4-Py		H	/	325	363
<b>93</b> 実施例14	CF <sub>3</sub>	3-Py		Me	/	155	454
<b>94</b>	CHF <sub>2</sub>	3MeO-Ph		Me	/	233	392
<b>95</b>	CF <sub>3</sub>	H		Pr	HCl	271	405
<b>96</b>	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/	72	336
<b>97</b>	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/	194	410
<b>98</b>	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/	114	483
<b>99</b>	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/	138	427

10

20

30

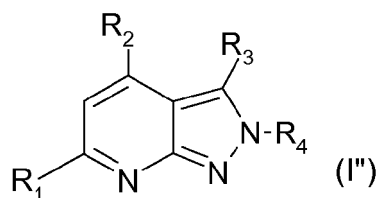
40

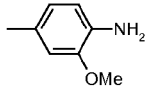
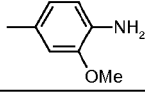
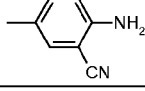
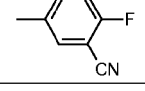
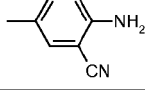
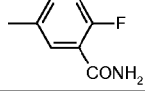
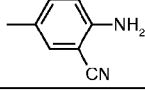
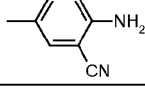

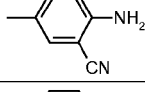
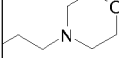
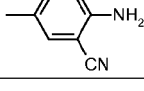

No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩	m.p. (°C)	M+H <sup>+</sup>
100	CF <sub>3</sub>	3MeO-Ph		Me	/	133	414
101	CONH <sub>2</sub>	3-Py		H	/	/	377

【 0 1 0 5 】

【 表 2 】

10

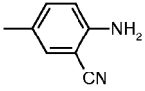
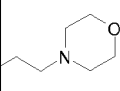
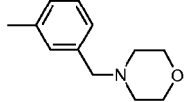
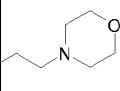
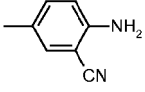
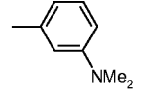
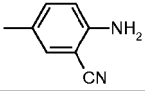
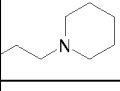
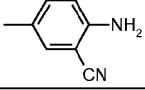
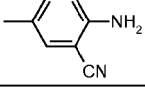
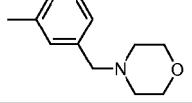
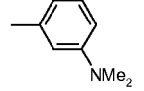


No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩	m.p. (°C)	M+H <sup>+</sup>
102	COOH	H		Me	/	/	299
103	CONH <sub>2</sub>	H		Me	TFA	/	412
104	COOH	H		Me	/	/	294
105	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/	/	303
106 実施例11	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/	/	300
107	CHF <sub>2</sub>	H		Me	/	/	321
108 実施例7	CF <sub>3</sub>	Ph		Me	/	295	394
109	CF <sub>3</sub>	Ph			/	237	451
110	CF <sub>3</sub>	Ph			/	249	493
111	CHF <sub>2</sub>	H			/	182	357

20

30

40

No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	塩	m.p. (°C)	M+H <sup>+</sup>
112	CHF <sub>2</sub>	H			/	242	399
113	CF <sub>3</sub>	H			/	101	476
114 実施例9	CF <sub>3</sub>	H		Me	/	249	318
115	CF <sub>3</sub>	H		Pr	HCl	181	425
116	CHF <sub>2</sub>	H			/	230	397
117	CHF <sub>2</sub>	H		Pr	/	214	328
118	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/	239	346
119	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/	288	405
120	CF <sub>3</sub>	H		Pr	/	89	349

## 【 0 1 0 6 】

本発明に従った化合物を、薬理的試験に供し、FGF受容体に対するこれらの阻害効果を決定した。

## 【 0 1 0 7 】

[ 実施例 1 6 ] : FGF - 2 により誘導される、HUVEC細胞の*in vitro*の血管新生

本発明のFGF - R拮抗薬の、FGF誘導性血管新生を阻害する能力を実証するために、*in vitro*血管新生実験を、FGF - 2またはb - FGFにより刺激された、ヒト内皮細胞のHUVETタイプを用いて実施した。

## 【 0 1 0 8 】

これを実施するために、マトリゲル(グロースファクターリデューストマトリゲル(growth factor reduced matrigel)、Becton Dickinson 356230)およびコラーゲン(ラット尾部コラーゲン(rat tail collagen)タイプI、Becton Dickinson 354236)で構成されたマトリックスを、160μlの量で、各チャンバースライドウェル(Bioccoat Cellware collagen、タイプI、8ウェルカルチャーサイド(culturesides): Becton dickinson 354630)に、または60μl/ウェルを96プレートウェル(Bioccoat collagenI cellware、Becton Dickinson 354407)に入れる。マトリックスは、1/3のマトリゲル、最終1mg/mlのコラーゲン、0.1N NaOH(0.026×コラーゲンの体積、μl)、PBS 1×を混合し、その後体積を水で調整することによって調製する。このゲルを37℃において1時間保ち、これらを重合させる。次に、ヒト静脈内皮細胞(HUVET ref.: C-12200 - Promocell)を、15×10<sup>3</sup>または6×10<sup>3</sup>細胞/ウェルで、400または120μl

1 (それぞれ8ウェルまたは96ウェルプレートに対して)のEBM培地(Clonetics C3121)+2%FBS+hEGF 10 µg/mlに播種した。これらを、1または3 ng/mlのFGF-2(R&D system、133-FB-025; Invitrogen、PHG0026)により、24時間37 °Cにおいて5%CO<sub>2</sub>の存在下で刺激する。24時間後、形成された微小管のネットワークの長さを、コンピュータ支援画像分析システム(Imagenia Biocom、Courtaboeuf、France)を用いて測定し、各ウェルにおける擬似細管(pseudotubules)の全長を決定する。マイクロキャピラリーネットワークの平均全長を、6つの再現の平均に対応する各条件に対して、µmで計算する。

#### 【0109】

FGF-2による刺激は、新しい細管の形成を誘導する。FGF-R拮抗薬は、300 nM以下の用量で、この血管新生を部分的に阻害可能な場合、この試験において活性であるとみなされる。

#### 【0110】

FGF-R拮抗薬のスクリーニングの実施例

この実験において、分子を、分子に依存して0.03 nMから300 nMで、FGF-2によるヒトHUVEC細胞の血管新生の誘導に関して評価する。化合物38(実施例2)、46(実施例1)、53(実施例3)、56(実施例4)、57(実施例6)、61(実施例5)、75(実施例12)、83(実施例13)、88(実施例8)、91(実施例15)、93(実施例14)、106(実施例11)、108(実施例7)および114(実施例9)は、300 nM以下の用量で擬似細管(pseudotubules)の形成に対して20%以上の阻害活性を有するので、これらは活性である(図1)。

#### 【0111】

[実施例17]: マウスにおける炎症性血管新生のモデル

血管新生は、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患の発症に必要とされる。新しい血管の形成は、病理組織の灌流だけでなく、疾患の慢性状態の確立に関係するサイトカインの輸送も可能にする。

#### 【0112】

Colville-NHらにより1995年に記載されたモデルは、炎症に関連した血管新生の出現を調節できる薬剤の研究を可能にする。このモデルは、雌のOF1マウス(Charles River laboratories)、体重約25 g、12匹/グループで作られる。動物に、ペントバルビタールナトリウム(60 mg/kg; Sanofi Nutrition Sante Animale)を腹腔内に用いて麻酔をかけた。3 mlの空気を皮下注射することによって、マウスの背中にエアポケットを作る。覚醒後、動物に強制投与により一般的処置を与え、0.1%のクロトン油(Sigma)を含む0.5 mlのフロイントアジュバント(Freud's adjuvant)(Sigma)の注射をポケットに与える。7日後、マウスに再度麻酔をかけ、40 °Cのホットプレートに配置する。1 mlのカーミンレッド(Aldrich Chemicals、10%のゼラチン中5%)を、尾静脈に注射する。その後、動物を4 °Cに2から3時間配置する。その後皮膚を取り除き、24時間、56 °Cのオープンにおいて乾燥させる。乾燥組織を秤量し、1.8 mlの消化溶液(ジチオスレイトール2 mM、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 20 mM、EDTA 1 mM、パパイン12 U/ml)に24時間配置する。その後、染料を、0.2 mlの5 M NaOHに溶かす。皮膚を、2000 rpmにおいて10分間、室温において遠心分離する。上清を、0.2 µmの酢酸セルロース膜を介してろ過する。ろ液を、分光光度計で492 nmにおいて、カーミンレッドの校正範囲に対して読み取る。2つのパラメーター: 肉芽腫の乾燥重量および組織の消化後の染料の量を研究する。結果を、平均値(±sem)として表す。グループ間の差を、ANOVA、続いてDunnnett検定を用いて試験し、参照グループは、「溶媒対照」グループである。

#### 【0113】

FGF-R拮抗薬を、1から50 mg/kgの間で、メチルセルロース/Tween(

10

20

30

40

50

0.6% (v/v) をビヒクルとして使用して、または有効成分の溶解が可能な任意の他のビヒクルを使用して評価する。分子を、毎日(1日1回または2回)強制投与により経口投与する。本発明の拮抗薬は、乾燥した皮膚の質量を測定することによる、肉芽腫の質量の有意な減少または処置動物の皮膚中のカーマインレッド染料の量を測定することによる、血管新生パラメーターの有意な減少のいずれかが可能な場合、活性とみなされる。

【0114】

マウスにおける炎症性血管新生のモデルにおける FGF-R 拮抗薬の評価の例。化合物 46 (実施例 1) は 30 mg/kg で、処置後 1 週間で、肉芽腫の重量が有意に減少する(皮膚の乾燥重量; 図 2)。

【0115】

概して、FGF およびこれらの受容体は、自己分泌、傍分泌または接触分泌によって、癌細胞成長の刺激の脱制御の現象に有意に関与する。さらに、FGF およびこれらの受容体は、腫瘍の血管新生に影響を与え、これらは、腫瘍の成長および転移現象の両方に対して優勢な役割を果たす。

【0116】

血管新生は、既存の血管から、または骨髄細胞の動員 (mobilization) および分化により、新しいキャピラリーが生成される過程である。従って、無制御な内皮細胞の増殖および骨髄からの血管芽細胞の動員の両方が、腫瘍新生血管形成の過程において観察される。幾つかの成長因子、特に FGF-1 もしくは a-FGF および FGF-2 もしくは b-FGF が内皮増殖を刺激することが、in vitro および in vivo で示されている。これらの 2 種の因子は、培養液において内皮細胞によるプロテアーゼの増殖、遊走および産生ならびに、in vivo の新生血管形成を誘導する。a-FGF および b-FGF は、2 種の受容体: チロシンキナーゼ活性を有する高親和性受容体 (FGF-R) および細胞表面および細胞外マトリックスに位置する、低親和性受容体のヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) タイプを介して上皮細胞と相互作用する。内皮細胞におけるこれらの 2 種の因子の傍分泌の役割は広く記載されているが、これらの FGF は、自己分泌過程によってこれらの細胞に介入することもできる。従って、FGF およびこれらの受容体は、血管新生過程の阻害を対象とする療法にとって、非常に妥当な標的である (Keshet E., Ben-Sasson S.A., J. Clin. Invest., (1999), vol. 501, pp. 104-1497; Presta M., Rusnati M., Dell'Era P., Tanghetti E., Urbaniati C., Giuliani R. et al., New York: Plenum Publishers, (2000), pp. 7-34, Billottet C., Janji B., Thierly J.P., Jouanneau J., Oncogene, (2002) vol. 21, pp. 8128-8139)。

【0117】

さらに、さまざまな腫瘍細胞タイプにおける、FGF およびこれらの受容体 (FGF-R) に起因する発現を決定する目的の系統的研究により、これらの因子に対する細胞応答が、研究されたヒト腫瘍系の大部分において機能性であることが明らかにされている。これらの結果は、FGF 受容体拮抗薬が腫瘍細胞の増殖もまた阻害可能であるという仮説を裏付けている (Chandler L.A., Sosnowski B.A., Greenlees L., Aukerman S.L., Baird A., Pierce G.F., Int. J. Cancer, (1999), vol. 58, pp. 81-451)。

【0118】

FGF は、前立腺細胞の成長および維持において重要な役割を果たしている。動物モデルおよびヒトの両方において、これらの因子に対する細胞応答の機能障害が、前立腺癌の進行において基本的な役割を果たすことが示されている。詳細には、これらの病理において、腫瘍中に存在する線維芽細胞、間質細胞、残りの基底細胞および内皮細胞による a-FGF、b-FGF、FGF-6、FGF-8 などの産生の増加ならびに腫瘍細胞による

10

20

30

40

50

F G F 受容体およびリガンドの発現の増加が記録されている。従って、前立腺の癌細胞の傍分泌刺激が動作し、この過程は、この病理の主要な要素であるとみなされる。本発明の化合物などの F G F 受容体拮抗薬活性を有する化合物は、これらの病理において最適な療法であり得る (Giri D., Ropiquet F., Clin. Cancer Res., (1999), vol., pp. 5 - 1063; Doll J. A., Reihner F. K., Crawford S. E., Pins M. R., Campbell S. C., Bouck N. P., Prostate, (2001), vol. 305, pp. 49 - 293) (Sahadevan et al., 2007) (Kwab i - Addo et al., 2004)。

【0119】

10

幾つかの研究は、F G F およびこれらの F G F - R 受容体の存在を、ヒト乳房腫瘍系 (特に M C F 7) および腫瘍生検の両方において示している。これらの因子は、この病理において、強力な転移性を誘導する非常に悪性の表現型の出現に関与すると考えられる。従って、式 I の化合物などの F G F - R 受容体拮抗薬活性を有する化合物は、これらの病理において最適な療法であり得る (Vercoutter - Edouart A - S, Czeszak X, Crepin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X et al., Exp. Cell Res., (2001), vol. 262, pp. 59 - 68) (Schwertfeger, 2009)。

【0120】

癌性メラノーマは、高頻度で転移を誘導し、さまざまな化学療法治療に対して高度に耐性な腫瘍である。血管新生過程は、癌性メラノーマの進行において優勢な役割を果たす。さらに、原発性腫瘍の血管形成が増加すれば、転移の出現の可能性が、非常に大きく増加することが示されている。メラノーマ細胞は、a - F G F および b - F G F を含むさまざまな血管新生因子を産生し、分泌する。さらに、これら 2 因子の細胞作用を、可溶性 F G F - R 1 受容体により阻害することが、腫瘍性メラノーマ細胞の増殖および生存を *in vitro* でブロックし、腫瘍の進行を *in vivo* でブロックすることが示されている。従って、本発明の化合物などの F G F 受容体拮抗薬活性を有する化合物は、これらの病理における最適な療法であり得る (Rofstad E. K., Halsor E. F., Cancer Res., (2000); Yayon A., Ma Y - S, Saf ran M., Klagsbrun M., Halaban R., Oncogene, (1997), vol. 14, pp. 2999 - 3009)。

20

30

【0121】

神経膠腫細胞は、a - F G F および b - F G F を *in vitro* および *in vivo* で産生し、さまざまな F G F 受容体をこれらの表面に有する。従って、このことは、これら 2 因子が、自己分泌および傍分泌作用によって、このタイプの腫瘍の進行において、極めて重要な役割を果たすことを示唆している。さらに、大部分の固形腫瘍に関しては、神経膠腫の進行および転移を誘導するこれらの能力は、原発性腫瘍における血管新生過程に非常に大きく依存している。F G F - R 1 受容体アンチセンス因子が、ヒト星状細胞腫の増殖をブロックすることがさらに示されている。さらに、ナフトレンスルホネートが、a - F G F および b - F G F の細胞作用を *in vitro* で阻害すること、およびこれら 40 の成長因子により誘導される血管新生を *in vivo* で阻害することが記載されている。これらの化合物の脳内注入は、アポトーシスの非常に有意な増加および血管新生の実質的な減少を誘導し、ラットにおける神経膠腫のかなりの退縮に反映される。従って、本発明の化合物などの、a - F G F および / または b - F G F および / または F G F 受容体に対する拮抗薬活性を有する化合物は、これらの病理における最適な療法であり得る (Yamada S. M., Yamaguchi F., Brown R., Berger M. S., Morrison R. S., Glia, (1999), vol. 76, pp. 28 - 66; Auguste P., Gursel D. B., Lemiere S., Reimers D., Cuevas P., Carceller F. et al., Cancer Res., (2001), vol. 26, pp. 61 - 1717) (L 50



oilome et al., 2008)。

【0122】

活発な血管新生は、肝臓癌または肝細胞癌(HCC)に関しても記載されている。in vivoのHCCの腫瘍進行は、酸素および栄養の実質的供給を必要とする。肝臓癌は、動脈血管形成において激的な機能障害が観察されるので、しかもこのことが浸潤能および転移能の獲得につながるので、通常血管新生腫瘍である(Tanaka et al., 2006)。FGFは、HCCにおいて腫瘍性血管新生の発症に活発に関与し、高い頻度で炎症過程に関連している。FGFはまた、肝臓の慢性肝炎および肝硬変の場合過剰発現され(Uematsu et al., 2005)、血清中のFGFのレベルは、HCCの臨床病理学的な進行と相関している。さらに、FGF-R4およびFGF-R1の受容体は、HCCの腫瘍発生に活発に関与することが記載されている(Huang et al., 2006)(Nicholes et al., 2002)。従って、本発明の拮抗薬は、肝細胞癌または肝臓癌に最適な治療であり得る。

10

【0123】

NSCLCタイプの肺癌(非小細胞肺癌)において、最近の研究は、b-FGF、FGF-9、FGF-R1およびFGF-R2が、NSCLC癌株において、特に、ゲフィチニブなどの抗EGFR治療に耐性である株において規則的に同時発現することを示している。これらの発現は、自己分泌細胞性シグナル伝達による増殖のための能力ならびに、NSCLCタイプおよび主にゲフィチニブを用いた治療に対して非感受性であるタイプの腫瘍の固着から独立した成長のための能力と関係がある(Marek et al., 2008)。さらに、b-FGFは、抗アポトーシスタンパク質であるBCL-2、BCL-X、XIAPまたはBIRC3の過剰発現を誘導することにより、化学療法治療の際のNSCLC細胞の生存において、重要な役割を果たすことを示唆している(Pardo et al., 2002、2003および2006)。従って、本発明のFGF受容体拮抗薬などのFGF受容体拮抗薬は、NSCLCタイプの肺癌にとって、単独またはEGF受容体阻害剤もしくは化学療法との組み合わせで最適な療法であり得る。

20

【0124】

胃癌の約10%において、FGF-R2の遺伝子増幅が観察される。この増幅は、びまん性の癌に関する生命予後不良に関連する。腫瘍細胞の増殖は、リガンドとは独立している、またはFGF-7による傍分泌活性化に依存していることがあり得る(Turner et al., 2010)。従って、本発明の拮抗薬は胃癌にとって最適な治療であり得る。

30

【0125】

より最近、白血病およびリンパ腫における血管新生促進剤の潜在的な役割が、実証されている。詳細には、概して、これらの病理において細胞性クローンが、免疫系により自然に破壊され得るか、またはこれらの生存およびその後のこれらの増殖に有利に働く血管新生表現型に形質転換し得るかのいずれかであることが報告されている。表現型のこの変化は、血管新生因子の過剰発現により、特にマクロファージおよび/または細胞外マトリックスからのこれらの因子の動員により誘導される(Thomas D.A., Giles F.J., Cortes J., Albitar M., Kantarjian H.M., Acta Haematol., (2001), vol. 207, pp. 106-190)。血管新生因子のうち、b-FGFは、多数のリンパ芽球性および造血性の腫瘍細胞系において検出されている。FGF受容体もまた、大部分のこれらの系に存在し、これらの細胞の増殖を誘導するa-FGFおよびb-FGFの、自己分泌細胞性作用の可能性を示唆している。さらに、傍分泌作用による骨髓の血管新生が、これらの病理の幾つかの進行と相関していたことが報告されている。

40

【0126】

より詳細には、b-FGFが、これらの細胞の生存の増加につながり、従って、これらの癌化に実質的に関与する、抗アポトーシスタンパク質(Bcl2)の発現の増加を誘導することが、CLL(慢性リンパ球性白血病)細胞において示されている。さらに、これ

50

らの細胞において測定された b - F G F のレベルは、疾患の臨床的前進およびこの病理に適用される化学療法（フルダラビン）に対する耐性の程度と、高度に相関している。従って、本発明の化合物などの F G F 受容体拮抗薬活性を有する化合物は、単独またはフルダラビンもしくはこの病理において活性である他の製品との組み合わせで、最適な療法であり得る（Thomas D. A. , Giles F. J. , Cortes J. , Albitar M. , Kantarjian H. M. , Acta Haematol. , (2001) , vol. 207 , pp. 106 - 190 ; Gabrilove J. L. , Oncologist , (2001) , vol. 6 , pp. 4 - 7 ) 。

#### 【0127】

さらに、F G F および F G F - R が、腫瘍細胞および/または内皮細胞の、化学療法もしくは放射線療法の治療に対する、または抗 V E G F 療法に対する耐性において、活発に関与していることが、多数の最近の研究において示されている。これらの耐性は、さまざまな細胞機序、例えば、ドキソルビシンに対する乳癌の耐性の場合、F G F - R 4 によるタンパク質 Bcl - x1 の正の制御による（Roidl et al. , 2009）, または膀胱腫瘍のシスプラチンに対する耐性の場合、F G F - 2 の産生（Miyake et al. , 1998）によるアポトーシスに対する保護、急性骨髄性白血病細胞のシタラビンに対する耐性の場合、F G F 2 / F G F - R 1 対による P i 3 K / A K T 経路の活性化による（Karajannis et al. , 2006）, 抗エストロゲン治療に対する特定の乳房腫瘍に関しては、F G F - 1 による R A S / M A P - K、P I 3 - K および m T O R 経路の刺激による（Manuvakhova et al. , 2006）アポトーシスに対する保護を伴う。F G F / F G F - R 対は、膵臓癌（Casnovas et al. , 2005）もしくはグリア芽腫（Batchelor et al. , 2007）との関連では、抗 V E G F 治療に対する耐性または放射線療法耐性現象（Gu et al. , 2004 ; Moyal et al. , 2009）にも関与している。従って、本発明の化合物は、耐性現象の出現を制限する既存の療法と組み合わせることができる。

#### 【0128】

さらに、悪性の顕著な特徴の1つである腫瘍のイノベーション（innovation）は、循環して、原発性腫瘍から遠く離れた転移中心を形成するための、腫瘍の血管内皮への浸透を可能にする、初期の新生物の中心から周囲の宿主組織への腫瘍細胞の移行からなる。増えつつある最近の記事は、腫瘍周囲の組織構造における変化が、上皮 - 間葉移行（EMT）の原因であることを示唆している。EMTは、細胞間接着の破壊および細胞運動性の増加によって、上皮細胞がこれらの表現型を調整し、間葉細胞の特性を獲得し、従って、浸潤および癌腫への転移表現型をもたらすことにより、腫瘍進行において極めて重要な役割を果たす細胞過程である。F G F などの成長因子は、細胞の遊走および浸潤に対するこれらの刺激活性によってこの細胞過程に関与するが、さらに、F G F 受容体に関しては、カドヘリンと相互作用するこれらの能力によってこの細胞過程に関与し、従って腫瘍細胞の遊走を容易にする（Cowin et al. , 2005）。本明細書に記載の F G F - R 拮抗薬を使用して、大量の癌のこれらの転移相を防ぐことができる。

#### 【0129】

骨髄の血管新生過程と、C M L（慢性骨髄単球性白血病）における「骨髄外疾患」との間には相関がある。さまざまな研究により、血管新生の障害は、特に F G F 受容体拮抗薬活性を有する化合物によるものが、この病理において最適であり得ることが実証されている。

#### 【0130】

血管平滑筋細胞の増殖および遊走は、動脈の内膜肥厚に寄与し、従って、アテローム性動脈硬化ならびに血管形成術および動脈内膜切除術後の再狭窄において優勢な役割を果たす。

#### 【0131】

i n v i v o 研究により、「バルーン障害」による頸動脈の損傷後、a - F G F およ

10

20

30

40

50

び b - F G F の局所産生が示される。この同じモデルにおいて、抗 F G F 2 中和抗体は、血管平滑筋細胞の増殖を阻害し、従って、内膜肥厚が減少される。

【 0 1 3 2 】

サポリンなどの分子に連結された F G F 2 キメラタンパク質は、血管平滑筋細胞の増殖を *in vitro* で阻害し、内膜肥厚を *in vivo* で阻害する (E p s t e i n C . E . , S i e g a l l C . B . , B i r o S , F u Y . M . , F i t z G e r a l d D . , C i r c u l a t i o n , ( 1 9 9 1 ) , v o l . 8 7 , p p . 8 4 - 7 7 8 ; W a l t e n b e r g e r J . , C i r c u l a t i o n , ( 1 9 9 7 ) , p p . 9 6 - 4 0 8 3 ) 。

【 0 1 3 3 】

従って、本発明の化合物などの F G F 受容体拮抗薬は、単独またはこれらの病理に関する他の成長因子、例えば P D G F の拮抗薬化合物との組み合わせのいずれかで、血管平滑筋細胞の増殖と関係がある病理、例えばアテローム性動脈硬化、血管形成術後の再狭窄または血管内プロテアーゼ (ステント) 挿入後または大動脈冠動脈バイパス術の間の再狭窄の治療に最適な療法である。

【 0 1 3 4 】

心臓肥大は、圧力または体積に関する過負荷により誘導される、心室壁におけるストレスに応答して起こる。この過負荷は、多数の生理病理学的状態、例えば高血圧、A C (大動脈狭窄)、心筋梗塞およびさまざまな血管障害の結果であり得る。この病理の結果は、形態的、分子のおよび機能的変化、例えば、心筋細胞の肥大、マトリックスタンパク質の蓄積および胎児遺伝子の再発現である。b - F G F はこの病理に関与する。詳細には、b - F G F を新生仔ラットの心筋細胞培養液に加えることにより、収縮タンパク質に対応する遺伝子のプロファイルが改変され、胎児型の遺伝子プロファイルにつながる。補完的には、生体ラット筋細胞は、b - F G F の作用の下で肥大応答を示し、この応答は、抗 b - F G F 中和抗体によりブロックされる。b - F G F 「ノックアウト」トランスジェニックマウスに *in vivo* で実施した実験は、b - F G F が、この病理において心筋細胞の肥大の主な刺激因子であることを示している (S c h u l t z J e J , W i t t S . A . , N i e m a n M . L . , R e i s e r P . J . , E n g l e S . J . , Z h o u M . e t a l . , J . C l i n . I n v e s t . , ( 1 9 9 9 ) , v o l . 1 9 , p p . 1 0 4 - 7 0 9 ) 。従って、本発明の化合物などの F G F 受容体拮抗薬活性を有する化合物は、心不全および心臓組織の変性に関係する任意の他の病理の治療に最適な療法である。この治療は、単独または一般的治療 (ベータ - ブロッカー、利尿薬、アンギオテンシン拮抗薬、抗不整脈薬、抗カルシウム薬、抗血栓薬など) との組み合わせで実施することができる。

【 0 1 3 5 】

糖尿病関連血管障害は、血管反応性および血流の機能障害、過透過性亢進、増殖応答の悪化ならびにマトリックスタンパク質堆積の増加を特徴とする。より詳細には、a - F G F および b - F G F は、糖尿病性網膜症を有する患者の網膜前膜、下部キャピラリーの膜および増殖性網膜症を患う患者の硝子体液に存在する。a - F G F および b - F G F の両方に結合可能な可溶性 F G F 受容体は、糖尿病関連血管障害において生じる (T i l t o n R . G . , D i x o n R . A . F . , B r o c k T . A . , E x p . O p i n . I n v e s t . D r u g s , ( 1 9 9 7 ) , v o l . 8 4 , p p . 6 - 1 6 7 1 ) 。従って、式 I の化合物などの F G F 受容体拮抗薬活性を有する化合物は、単独またはこれらの病理に関与する他の成長因子、例えば V E G F の拮抗薬である化合物、例えば上述の抗 V E G F 療法との組み合わせのいずれかで、最適な療法である。

【 0 1 3 6 】

線維症は、組織病変後の瘢痕組織の異常な形成であり、罹患器官の慢性および進行性機能障害につながり、これが罹患器官の重篤な機能不全をもたらす得る。これはどの組織にも起こり得るが、主に化学的または生物学的攻撃に曝露される器官、例えば、肺、皮膚、腎臓、消化管、肝臓などにおいて高頻度で見られる。F G F はこの細胞過程に関与し、線

10

20

30

40

50

維芽細胞による細胞外マトリックスの産生および蓄積ならびにこれらの増殖および腎臓または肺などの多数の器官への侵入を促進する (Khalil et al., 2005) (Strutz et al., 2003)。本発明の分子などのこれらのFGFの活性の拮抗薬は、単独または線維症の治療との組み合わせで使用することができる。

#### 【0137】

関節リウマチ (RA) は、病因論が未知の慢性疾患である。関節リウマチは多数の器官に影響を与えるが、RAの最も重症な形態は、関節の段階的な滑膜の炎症であり、これらの変性につながる。血管新生は、この病理の進行に実質的な影響を与えると思われる。従って、a-FGFおよびb-FGFは、RAを患う患者の滑膜組織および関節液に検出されており、この成長因子が、この病理の発症および/または進行に介入することを示している。ラットのAIA (関節炎のアジュバント誘導性モデル) のモデルにおいて、b-FGFの過剰発現が疾患の重症度を上昇させ、一方、抗b-FGF中和抗体が、RAの進行をブロックすることが示されている (Malemud, 2007) (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Iriasa T et al., J. Immunol., (2002), vol. 57, pp. 168 - 450; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, Rheumatol., (1999), vol. 20, pp. 38 - 714)。従って、本発明に従った化合物は、この病理に最適な療法である。

#### 【0138】

最近の科学記事は、神経障害性疼痛におけるb-FGFの関与を実証している。詳細には、脊髄の病変後星状膠細胞においてアストログリアのb-FGFの産生の増加が観察される (Madietti et al., 2003)。このb-FGFは、神経障害性接触痛または異痛に寄与する。抗FGF2中和抗体を使用する治療は、この機械的異痛を減少させる (Madietti et al., 2005)。本発明の拮抗薬は、これらの受容体に対するFGF-2の作用を阻害することによる、痛みに対する最適な治療である。

#### 【0139】

血管新生促進活性を有する成長因子、例えばFGF-1および-2のレベルは、変形性関節症を患う患者の滑液において非常に増加したことも記載されている。このタイプの病理において、新血管の形成および結果として、非血管化構造、例えば関節軟骨または椎間円板の血管形成化を誘導する、血管新生促進因子と抗血管新生因子との間のバランスにおいて、実質的改変が記録される。従って、血管新生は、骨形成 (骨棘) において鍵となる因子を表し、従って、疾患の進行に寄与する。補完的に、新血管の神経支配は、この病理に関係する慢性疼痛にも寄与し得る (Walsh D. A., Curr. Opin. Rheumatol. 2004 Sep; 16 (5): 609 - 15)。従って、本発明に従った化合物は、この病理に最適な療法である。

#### 【0140】

IBD (炎症性腸疾患) は、腸の慢性炎症性疾患の2つの形態: UC (潰瘍性大腸炎) およびクローン病 (CD) を含む。IBDは、局所微小血管の確立を誘導する、炎症性サイトカインの不適切な産生が反映される免疫機能不全を特徴とする。炎症性起源のこの血管新生がもたらす結果は、血管収縮誘導性の腸虚血である。b-FGFの実質的循環および局所レベルが、これらの病理を患う患者の場合、測定されている (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., American Journal of Gastroenterology, (2001), vol. 28, pp. 96 - 822; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., Scandinavian Journal of Gastroenterology, (2000), vol. 12, pp. 35 - 408)。炎症性血管新生のモデルにおいて、実質的抗血管新生活性を有する本発明の化合物は、これらの病理において最適な療法である。

## 【0141】

実質的炎症性成分を有し、FGFおよびFGF-Rの強力な関与が記載されている別の疾患は、良性前立腺肥大(BPH)である。BPHは、腺組織の肥大およびこの閉塞点までの尿道周辺の基質の肥大を特徴とする、加齢性疾患である。細胞レベルにおいて、この病理は、基底細胞肥大化、間質質量の増加、マトリックスの体積の増幅または組織の弾力性の減少を伴う(Untergasser et al., 2005)。FGFは、前立腺の間質細胞および上皮細胞の増殖を刺激することによって、この疾患の発症に関与し、特にFGF-7またはKGFだけでなく、FGF-2またはFGF-17もまた関与する(Wang 2008, Bogert 2001, Giri 2001)。さらに、FGFは、TGF- $\beta$ との組み合わせで、上皮細胞/間質細胞相互作用を改変することによって、分化転換ステップを促進する(Untergasser 2005)。最終的には、FGF-R1などの特定の受容体が、BPHにおいて過剰発現され、病理の誘導を促進し、FGF-2の傍分泌作用を増強する(Bogert 2001)。従って、これらのFGFの作用の拮抗薬は、良性前立腺肥大の最適な治療である。

10

## 【0142】

乾癬は、表皮ケラチノサイトの過剰増殖により引き起こされる慢性の皮膚疾患であり、透明細胞棘細胞腫(CCA)は、異常なケラチノサイト増殖をも伴う良性表皮新生物である。これらの2種の皮膚疾患は、根底にある原因：表皮の肥厚、リンパ球および好中球の炎症性の浸透、乳頭キャピラリーの拡大およびねじれが異なるにもかかわらず、同様の組織学的特徴を有する。両方の症例において、KGFまたはFGF-7は、この病理の発症に優勢な役割を果たす(Kovacs et al., 2006)(Finch et al., 1997)。本発明の拮抗薬の使用は、このような皮膚疾患の発症の鈍化を可能にし得る。

20

## 【0143】

FGF-R1、-R2および-R3は、軟骨形成(chondrogenesis)および骨形成の過程に関与している。常に活性化されたFGF-Rの発現につながる変異は、骨格の先天性異常を反映する多数のヒト遺伝疾患、例えば、ファイファー症候群、クロウゾン症候群、アペール症候群、ジャクソン-ワイス症候群およびペアー・スティーブンソン脳回転状頭皮(Bear-Stevenson cutis gyrata)症候群と関連している。より詳細には、FGF-R3受容体に影響を与えるこれらの変異の幾つかは、特に軟骨形成不全(ACH)、軟骨低形成症(HCH)およびTD(致死性異形成症)につながり、ACHは、小人症の最も一般的な形態である。生化学的観点から、これらの受容体の持続的活性化は、リガンド不在下で、受容体の二量体化によって起こる(Chen L., Adair R., Yang X., Monson E. O., LIC., Hauschka P. V., Yagon A. and Deng C. X., (1999), The Journ. of Clin. Invest., vol. 104, No. 11, pp. 1517-1525)。従って、FGFまたはFGF受容体に対する拮抗薬活性を有し、FGF-R依存性細胞内シグナル伝達を阻害する、本発明の化合物は、これらの病理の最適な療法である。

30

## 【0144】

さらに、脂肪組織は、成体において発達または退行することが可能なまれな組織の1つであることが知られている。この組織は、高度に血管形成化されており、微小血管の非常に密なネットワークが、各脂肪細胞を取り囲んでいる。これらの観察は、成体における脂肪組織の発達に対する抗血管新生剤の作用試験につながった。従って、ob/obマウスの薬理学的モデルにおいて、血管新生の阻害が、マウスの有意な体重減少を反映していると思われる(Rupnick M. A. et al., (2002), PNAS, vol. 99, No. 16, pp. 10730-10735)。さらに、FGFは、ヒトにおいて、脂肪生成の鍵となる制御因子であると思われる(Hutley et al., 2004)。従って、強力な抗血管新生活性を有するFGF受容体拮抗薬化合物は、肥満関連の病理に最適な治療であり得る。

40

50

## 【 0 1 4 5 】

これらの毒性の低さ、ならびにこれらの薬理学的および生物学的特性のおかげで、本発明の化合物は、かなりの程度の血管新生を有する任意の癌腫、例えば、肺、乳房、前立腺、食道、脾臓、肝臓、腸もしくは腎臓の癌腫または転移を誘導する任意の癌腫、例えば腸、乳房、肝臓および胃の癌腫、メラノーマまたは a - F G F もしくは b - F G F に対して自己分泌様式において感受性である任意の癌腫の治療および予防において、または神経膠腫、リンパ腫および白血病などの病理または最終的に、任意の療法耐性現象において、これらの使用が見出される。これらの化合物は、単独または化学療法、放射線療法または任意の適切な治療との組み合わせのいずれかで、最適な治療である。本発明に従った化合物はさらに、心血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化、血管形成術後の再狭窄の治療および予防において、血管内プロテーゼの挿入および/または大動脈冠動脈バイパス術または他の血管移植の後に起こる合併症に関連する疾患ならびに心臓肥大または糖尿病の血管合併症、例えば、糖尿病性網膜症の治療においてもまた、これらの使用が見出される。本発明に従った化合物は、慢性炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、I B D または良性前立腺肥大の治療および予防においても、さらにこれらの使用が見出される。最終的に、本発明に従った化合物は、軟骨形成不全 ( A C H )、軟骨低形成症 ( H C H ) および T D ( 致死性異形成症 ) の治療および予防ならびに肥満の治療にも使用され得る。

10

## 【 0 1 4 6 】

本発明に従った生成物はさらに、黄斑変性、特に加齢性黄斑変性 ( A M D ) の治療および予防において、これらの使用が見出される。成体において、視力の喪失の主な特徴は、継続的な新生血管形成と出血であり、これは眼の主な機能障害の原因となり、早期失明により反映される。最近、眼の新生血管形成現象に関連する機序の研究により、この病理における血管新生促進因子の関与が明らかにされた。レーザー誘導性の脈絡膜新生血管新生のモデルを使用することにより、本発明に従った生成物が、脈絡膜の新生血管形成の調節もまた可能であることを確認することができる。

20

## 【 0 1 4 7 】

さらに、本発明の生成物は、特に抗癌化学療法により引き起こされる血小板減少の治療または予防に使用され得る。詳細には、本発明の生成物が、化学療法の間の循環血小板のレベルを改善可能であることが実証されている。

## 【 0 1 4 8 】

最終的に、本発明に従った生成物は、皮膚疾患、例えば乾癬または透明細胞棘細胞腫の治療および予防において、肝臓、腎臓または肺の線維症の進行との戦いにおいて、ならびに神経障害性疼痛の治療においても、使用が見出される。

30

## 【 0 1 4 9 】

この別の態様に従って、本発明の対象は、式 ( I ) の化合物または医薬として許容されるこれらの酸付加塩または塩基付加塩を含む医薬品である。

## 【 0 1 5 0 】

これらの医薬品は、かなりの程度の血管新生を有する任意の癌腫、例えば、肺、乳房、前立腺、食道、脾臓、肝臓、腸もしくは腎臓の癌腫または転移を誘導する任意の癌腫、例えば腸、乳房、肝臓および胃の癌腫、メラノーマまたは a - F G F もしくは b - F G F に対して自己分泌様式において感受性である任意の癌腫の治療および予防において、または神経膠腫、リンパ腫および白血病などの病理においてまたは最終的に、任意の療法耐性現象において、これらの使用が見出される。これらの医薬品はさらに、心血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化、血管形成術後の再狭窄の治療および予防において、血管内プロテーゼの挿入および/または大動脈冠動脈バイパス術または他の血管移植の後に起こる合併症に関連する疾患ならびに心臓肥大または糖尿病の血管合併症、例えば、糖尿病性網膜症の治療においてもまた、これらの使用が見出される。本発明の医薬品は、慢性炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、I B D または良性前立腺肥大の治療および予防においても、さらにこれらの使用が見出される。本発明の医薬品は、軟骨形成不全 ( A C H )、軟骨低形成症 ( H C H ) および T D ( 致死性異形成症 ) の治療および予防ならびに肥満の治療に

40

50

も使用され得る。

【 0 1 5 1 】

本発明に従った医薬品は、黄斑変性、特に加齢性黄斑変性（ＡＭＤ）の治療および予防においても、これらの使用を見出される。本発明の医薬品は、脈絡膜の新生血管形成の調節もまた可能である。

【 0 1 5 2 】

さらに、本発明に従った医薬品は、特に抗癌化学療法による血小板減少の治療および予防にも使用され得る。

【 0 1 5 3 】

本発明の対象はまた、ＦＧＦの調節が必要な疾患の治療および予防に使用するための、上記の式（Ｉ）の化合物の使用である。

10

【 0 1 5 4 】

発明の対象はまた、癌、特に、かなりの程度の血管新生を有する癌腫、例えば、肺、乳房、前立腺、膵臓、腸、腎臓および食道の癌腫、転移を誘発する癌、例えば大腸癌、肝臓癌および胃癌、メラノーマ、神経膠腫、リンパ腫および白血病の治療および予防に使用するための、上記の式（Ｉ）の化合物の使用である。

【 0 1 5 5 】

本発明に従った式（Ｉ）の化合物は、単独または抗血管新生活性を有する１以上の化合物、もしくは１以上の細胞障害性化合物（化学療法）との組み合わせで、または放射線療法との組み合わせで投与され得る。従って、本発明の対象はまた、１以上の抗癌有効成分および／または放射線療法と組み合わせた、上記の式（Ｉ）の化合物の使用でもある。

20

【 0 1 5 6 】

本発明の対象はまた、心血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化、血管形成術後の再狭窄の治療および予防、血管内プロテアーゼの挿入および／または大動脈冠動脈バイパス術または他の血管移植の後に起こる合併症に関連する疾患ならびに心臓肥大の治療または糖尿病の血管合併症、例えば、糖尿病性網膜症の治療における、上記の式（Ｉ）の化合物の使用でもある。

【 0 1 5 7 】

本発明の対象はまた、慢性炎症性疾患、例えば、関節リウマチまたはＩＢＤの治療または予防における、上記の式（Ｉ）の化合物の使用でもある。

30

【 0 1 5 8 】

本発明の対象はまた、変形性関節症、軟骨形成不全（ＡＣＨ）、軟骨低形成症（ＨＣＨ）およびＴＤ（致死性異形成症）の治療または予防における、上記の式（Ｉ）の化合物の使用でもある。

【 0 1 5 9 】

本発明の対象はまた、肥満の治療または予防における、上記の式（Ｉ）の化合物の使用でもある。

【 0 1 6 0 】

本発明の対象はまた、黄斑変性、例えば、加齢性黄斑変性（ＡＭＤ）の治療または予防における、上記の式（Ｉ）の化合物の使用でもある。

40

【 0 1 6 1 】

この別の態様に従って、本発明は、有効成分として本発明に従った式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物に関する。これらの医薬組成物は、有効量の少なくとも１種の本発明に従った化合物または医薬として許容される塩、およびさらに少なくとも１種の医薬として許容される賦形剤を含有する。前記賦形剤は、所望の剤形および投与様式に従って、当業者に公知の普通の賦形剤から選択される。

【 0 1 6 2 】

経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、局部的、局所的、気管内、鼻腔内、経皮または直腸の投与のための本発明の医薬組成物において、上記の式（Ｉ）の有効成分またはこれらの塩は、標準的医薬賦形剤との混合物として、ヒトおよび動物に前述の障害または疾患の

50

治療のために単位投与形態で投与可能である。

【 0 1 6 3 】

適切な単位投与形態は、経口経路形態、例えば錠剤、軟または硬ゼラチンカプセル、散剤、顆粒および経口溶液もしくは懸濁液、舌下、バツカル錠、気管内、眼球内および鼻腔内投与形態、吸入形態、局所的、経皮、皮下、筋肉内または静脈内投与形態、直腸内投与形態およびインプラントを含む。局所投与に関して、本発明に従った化合物は、クリーム、ゲル、ポマードまたはローションで使用可能である。

【 0 1 6 4 】

本発明に従った医薬組成物は、好ましくは経口投与される。

【 0 1 6 5 】

例としては、錠剤形態の本発明に従った化合物の単位投与形態は、下記の成分を含んでよい：

本発明に従った化合物	5 0 . 0 m g
マンニトール	2 2 3 . 7 5 m g
クロスカルメロースナトリウム ( C r o s c a r a m e l l o s e   s o d i u m )	6 . 0 m g
コーンスターチ	1 5 . 0 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 . 2 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 m g

【 0 1 6 6 】

本発明はまた、医薬品としての上記の医薬組成物に関する。

【 0 1 6 7 】

経口投与のための本発明に従った組成物は、推奨用量の 0 . 0 1 から 7 0 0 m g を含有する。より高い投薬量またはより低い投薬量が適切である特殊な場合も存在し得、このような投薬量は本発明の範囲外ではない。普通の実践に従って、各患者にとって適切な投薬量は、投与様式、患者の年齢、体重および応答に従って、ならびに疾患の進行程度に従って、医師により決定される。

【 0 1 6 8 】

別の態様に従って、本発明はまた、上記の病理の治療方法に関し、この方法は、有効量の本発明に従った化合物または医薬として許容されるこれらの塩もしくは水和物もしくは溶媒和物を患者に投与することを含む。

10

20

30



【図 1】

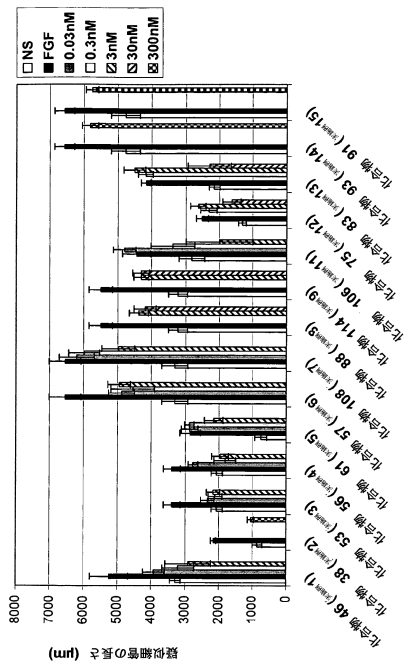


Figure 1

【図 2】

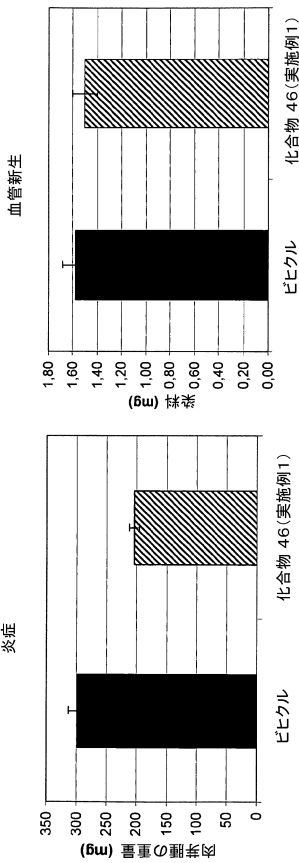


Figure 2

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
			A 6 1 P	9/10	1 0 1
			A 6 1 P	27/02	

- (72)発明者 ビエルガルデ, カーステン  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・08807、ブリッジウォーター、コーポレート・ドライブ・55、メイル・コード・55・エイ - 505・エイ、サノファイ気付
- (72)発明者 モージェ, ジャック  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・08807、ブリッジウォーター、コーポレート・ドライブ・55、メイル・コード・55・エイ - 505・エイ、サノファイ気付

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2008-523018(JP, A)  
 国際公開第2012/019954(WO, A1)  
 J. Comb. Chem., 2010年, 12, 510-517、S1-S77, +supporting info.  
 Tetrahedron, 2007年, 63, 1229-1242

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- |         |                     |
|---------|---------------------|
| C 0 7 D | 4 7 1 / 0 4         |
| A 6 1 K | 3 1 / 4 3 7 ~ 5 3 8 |
| A 6 1 K | 4 5 / 0 0           |
| A 6 1 P | 3 / 0 4             |
| A 6 1 P | 7 / 0 4             |
| A 6 1 P | 9 / 0 0 ~ 1 0       |
| A 6 1 P | 1 5 / 0 0           |
| A 6 1 P | 1 7 / 0 6           |
| A 6 1 P | 1 9 / 0 0 ~ 0 2     |
| A 6 1 P | 2 5 / 0 0           |
| A 6 1 P | 2 7 / 0 2           |
| A 6 1 P | 2 9 / 0 0           |

A 6 1 P 3 5 / 0 0 ~ 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )